EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Émile BARDIER

AGRÉGÉ DES FACULTÉS DE MÉDECINE.



TOULOUSE

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE ÉDOUARD PRIVAT

Librairie de l'Université.

14, RUE DES ARTS (SQUARE DU MUSÉE)

—

1912

TITRES ET FONCTIONS

Préparateur de physiologie à la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Toulouse, 1891-1893.

Interne des hôpitaux de Toulouse, 1892-1896.

Chargé des fonctions de chef des travaux de physiologie à la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Toulouse, 1894-1896.

Chargé des fonctions de chef des travaux de physique biologique à la même Faculté, 1895.

Docteur en médecine, 1896.

Chargé du cours de physiologie à l'École de médecine de Clermont-Ferrand, 1896-1898.

Chef des travaux de physiologie à l'École de médecine de Clermont-Ferrand, 1896-1898.

Agrégé des Facultés de médecine près la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Toulouse, 1898.

Chef des travaux de physiologie à la même Faculté, 1898.

Chargé du cours de physiologie à la même Faculté en remplacement du professeur en congé, 1901.

Chargé d'un cours élémentaire d'anatomie, de physiologie et de pathologie aux élèves sages-femmes, 1902-1903, 1903-1904.

Chargé de mission en Autriche-Hongrie et Allemagne, 1903.

Chargé des consultations gratuites d'oto-rhino-laryngologie (clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu de Toulouse), 1904-1912.

ENSEIGNEMENT

Conférences et manipulations de physiologie à la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Toulouse, 1895.

Cours de physiologie à l'École de médecine de Clermont-Ferrand, 1896-1898.

Conférences et manipulations de physiologie à la même École, 1896-1898.

Conférences de physiologie à la Faculté des lettres de Clermont-Ferrand, 1896.

Conférences et manipulations de physiologie à la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Toulouse, 1898-1912.

Cours de physiologie à la même Faculté (suppléance du professeur en congé), 1901.

Cours élémentaire d'anatomie, de physiologie et de pathologie aux élèves sages-femmes, 1902-1904.

Enseignement préparatoire au concours de l'École de service de santé militaire (enseignement subventionné par le Conseil de l'Université), 1902-1908.

Enseignement libre d'oto-rhino-laryngologie à la Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Toulouse, 1904-1912.

DISTINCTIONS HONORIFIQUES. — SOCIÉTÉS SAVANTES

Officier d'Académie, 1898.

Officier de l'Instruction publique, 1910.

Membre correspondant de la Société de biologie.

Membre fondateur et ancien Président de la Société anatomo-clinique de Toulouse.

Membre correspondant de l'Académie royale de médecine et de chirurgie de Barcelone.

Membre correspondant de l'Académie des sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse.

Membre de la Société française d'otologie, de laryngologie et de rhinologie.

TITRES ET RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES

Lauréat de la Faculté de médecine de Toulouse :

1° Prix Gaussail, 1910 (Médaille d'or);
2° Prix de fin d'année, 1891;
3° Prix du Conseil général, 1892;
4° Prix de thèse, 1896.

Lauréat de la Société de médecine de Toulouse. (Prix Naudin, 1901.)
Lauréat de l'Académie royale de médecine et de chirurgie de Barcelone. (Prix Gari, 1902.)
Lauréat de l'Institut. (Prix Philipeaux, 1909.)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

Si les diverses branches de la médecine sont unies entre elles par les liens de la plus étroite solidarité, si toutes convergent naturellement vers la clinique, il n'est cependant pas téméraire d'affirmer que la physiologie, par l'objet même de son étude, par ses méthodes et leurs applications, constitue la base de la médecine.

« Les faits pathologiques, dit Moleschott, restent mucts tant que le flambeau de la physiologie n'est pas venu les transformer en phénomènes transparents qui nous révèlent leurs rapports fonctionnels ; et l'analyse rationnelle, bien que sommaire, du premier signe de maladie venu suffit à nous convaincre du sens rigoureux où doit être entendue cette proposition que la pathologie se fonde réellement sur la physiologie[1]. »

Cette proposition rallie, à l'heure actuelle, tous ceux qui, avec R. Lépine, disent qu'en clinique il faut penser physiologiquement.

Mais il ne peut suffire, pour atteindre ce but, d'utiliser, au profit de la médecine, les données de la physiologie. Encore est-il nécessaire de n'être pas étranger aux difficultés et à la complexité de l'expérimentation physiologique, seule capable d'éclairer la pathogénie, la symptomatologie et la thérapeutique, en un mot de dégager la science médicale des observations purement empiriques.

Envisagé de ce point de vue, le domaine de la physiologie s'agran-

1. Moleschott, *La Physiologie comme base de la Médecine* (Revue scientifique, 1866, pp. 81-88).

dit considérablement et ses limites embrassent à la fois les conditions dynamiques de l'individu à l'état de santé et à l'état de maladie. De fait, à côté de la physiologie normale, il y a à considérer la physiologie pathologique ou la médecine expérimentale dont les principes, ainsi que le dit Cl. Bernard[1], sont « simplement les principes de l'analyse expérimentale appliqués au phénomènes de la vie à l'état sain et à l'état pathologique ».

La physiologie et la médecine expérimentale procèdent des mêmes méthodes, mettent en œuvre les mêmes procédés d'exploration, reposent sur les mêmes lois générales. Mais les conditions intrinsèques de leur réactif introduisent une différence dont il est nécessaire de tenir compte. Là où la physiologie normale analyse les phénomènes de la vie tels qu'ils se présentent à l'état sain, la médecine expérimentale observe ou crée des circonstances particulières, anormales, dont les conséquences fonctionnelles sont envisagées par rapport aux lois de la physiologie normale. « Il n'y aura jamais de science médicale, a dit Cl. Bernard[2], tant que l'on séparera l'explication des phénomènes de la vie à l'état pathologique de l'explication des phénomènes de la vie à l'état normal. »

A ce titre, la médecine expérimentale trouve tout naturellement sa place entre la physiologie et la clinique. Elle est le trait d'union entre l'hôpital et le laboratoire et à ses progrès sont très étroitement liés ceux de la médecine proprement dite. L'histoire des grandes découvertes médicales est là pour le démontrer. Il suffit, d'autre part, de rappeler nos récentes conquêtes sur le fonctionnement des glandes à sécrétion interne, sur les troubles généraux de la nutrition, sur l'anaphylaxie, etc., pour comprendre combien la physiologie et la médecine expérimentale s'associent et se complètent réciproquement.

Quant à moi, je n'ai jamais cessé de croire que leur domaine est, pour ainsi dire, commun. Et c'est dans cet esprit que je me suis efforcé de travailler, en donnant à mes recherches une base largement médicale et physiologique.

1. Cl. Bernard, *Introduction à l'Étude de la Médecine expérimentale*, p. 259.
2. Cl. Bernard, *loc. cit.*, p. 257.

Les travaux analysés ci-après sont répartis en six chapitres :

CHAPITRE PREMIER.

PHYSIOLOGIE NORMALE.

Section I. — CHIMISME RESPIRATOIRE.

I.

Recherches expérimentales sur le mécanisme des oxydations dans l'organisme. Thèse pour le doctorat en médecine; Toulouse, 1896.

Ce travail constitue une monographie sur l'importante question des oxydations organiques que les récents travaux des biologistes ont éclairée d'un jour nouveau.

Tout d'abord, après avoir rappelé l'importance des oxydations dans l'organisme, nous passons en revue les diverses théories émises sur leur mécanisme, depuis Lavoisier jusqu'à nos jours. Nous montrons comment elles se trouvent insuffisantes à expliquer les faits, et nous arrivons enfin aux remarquables expériences de Schmiedeberg, Salkowski et Jaquet, qui démontrent que l'oxydation ne peut se comprendre sans l'intervention d'une diastase, d'un véritable ferment oxydant. A leur suite, tous les biologistes se sont ralliés à leur théorie, et les expériences que nous décrivons la confirment pleinement.

Nous consacrons un long développement aux belles recherches de Jaquet, qui aboutissent aux résultats généraux suivants : le sang n'a pas de pouvoir oxydant; les tissus sont susceptibles d'oxyder; leurs extraits aqueux, au contact de l'oxygène de l'air, possèdent ce même pouvoir, mais le perdent à la température de l'ébullition.

Cette théorie a reçu pleine confirmation par les expériences que nous relatons.

A) Le sang a-t-il un pouvoir oxydant?

Dans ce chapitre, nous démontrons que la théorie de Jaquet doit être appliquée au sang lui-même.

Cette question a été très controversée. Divers auteurs, parmi lesquels on peut citer Sachs, Pflüger et Schmidt, Estor et Saint-Pierre, avaient primitivement admis la production de phénomènes d'oxydation dans le sang. Mais de nouvelles recherches de Marchand, Meyer, Salkowski, Schmiedeberg et de Jaquet posaient en fait que le sang ne jouit pas d'un pouvoir oxydant.

Les travaux de MM. Abelous et Biarnès ont définitivement résolu le problème, en établissant, sur des expériences rigoureuses, la preuve de la propriété oxydante du sang. Leur méthode consistait à mettre du sang en présence d'aldéhyde salicylique et à apprécier le degré d'oxydation par le dosage de l'acide salicylique produit.

Expériences. — 1° On prend un kilogramme de sang de veau défibriné; on y ajoute 2 centimètres cubes d'aldéhyde salicylique et on agite pendant trente-six heures en faisant passer un courant d'air à 12°. La recherche de l'acide salicylique donne un résultat négatif. Il en est ainsi avec le sang de bœuf, de cheval, de chien, etc.

2° On prend un kilogramme de sang de veau défibriné et, comme précédemment, on l'additionne de 2 centimètres cubes d'aldéhyde salicylique. On le maintient à 40° et on le pulvérise à travers un tube de Spray. On obtient une oxydation manifeste (0,020) d'acide salicylique.

3° A la même quantité de sang de veau défibriné, on ajoute de l'aldéhyde salicylique en maintenant à la température de 37°, et on fait passer un courant d'air pendant vingt-quatre heures. L'oxydation est alors manifeste (0 gr. 176 d'acide salicylique).

Ces expériences fournissent donc la preuve du pouvoir oxydant du sang. Comme le font justement remarquer les auteurs, il n'est pas besoin de pulvériser le sang pour que l'oxydation se fasse; il faut que la température soit assez élevée (35°). Cette dernière condition est

très importante et de nature à expliquer les résultats négatifs de Schmiedeberg et de Jaquet, qui ont opéré sans doute à des températures trop basses.

L'oxydation ne peut être attribuée ni à l'alcalinité du sang, ni aux globules vivants, ni à l'hémoglobine. En effet, l'aldéhyde salicylique n'est pas oxydable en milieu alcalin, sous la seule influence de l'oxygène libre. D'autre part, l'oxydation persiste malgré le fluorure de sodium qui fait disparaître la vie des hématies. Enfin, l'oxydation du sérum frais suit également son cours.

Tous les sangs ne possèdent pas le même pouvoir oxydant.

B) Pouvoir oxydant des organes.

Il existe une véritable hiérarchie des organes au point de vue du pouvoir oxydant qui, pour les mêmes conditions expérimentales, correspond au tableau suivant :

1. Muscles.
2. Cerveau.
3. Pancréas.
4. Thymus.
5. Foie.
6. Rein.
7. Rate.
8. Poumon.
9. Thyroïde.
10. Testicule.
11. Capsules surrénales (Abelous et Biarnès).

Action des antiseptiques (fluorure de sodium). — On sait que tous les ferments solubles présentent cette différence avec les ferments organisés que les agents qui tuent la cellule vivante tuent aussi les ferments organisés, tandis qu'ils laissent subsister les ferments solubles. Ainsi l'acide cyanhydrique, le chloroforme, le benzol, le thymol et la térébenthine ne tuent que les ferments organisés, sans rendre inactifs les ferments solubles. On sait également, d'après les recherches d'Arthus, que le fluorure de sodium tue les éléments anatomiques vivants et laisse intacte l'activité des ferments solubles. Or, l'addition de fluorure de sodium à doses antiseptiques, faite en vue de supprimer l'intervention des agents microbiens et la vie des éléments anatomiques,

n'empêche nullement l'action oxydante (Abelous et Biarnès). L'oxydation ne dépend donc pas des ferments organisés.

Influence de l'âge sur le pouvoir oxydant. — Si le pouvoir oxydant varie suivant la nature des éléments anatomiques, si, en un mot, le ferment oxydant n'est pas uniformémcnt répandu dans l'organisme, il est une autre influence qui agit sur lui : c'est celle de l'âge des animaux. A poids égaux, les organes d'animaux jeunes ou âgés, de même espèce, n'oxydent pas également; il se produit toujours une différence en faveur des animaux jeunes.

Cette conclusion n'a rien qui puisse surprendre. L'animal jeune, en effet, jouit d'une très grande vitalité; tous les éléments anatomiques sont le siège d'importantes réactions concourant toutes à son développement. Il paraît donc très naturel que les oxydations s'y manifestent très énergiquement.

C) L'oxydation résulte d'une action diastasique.

En effet, on obtient toujours des phénomènes d'oxydation, soit qu'on opère avec des tissus ou avec leurs extraits; d'autre part, la température de 100° supprime toute action oxydante. Enfin, la courbe de l'oxydation en fonction de la température présente tous les caractères applicables à la courbe d'un ferment soluble quelconque. L'intensité du phénomène atteint son maximum vers 50°, et à 100° tout pouvoir oxydant disparaît.

Il résultait donc de tous ces faits que le phénomène d'oxydation organique est soumis à l'action d'une substance particulière relevant absolument de la nature des ferments solubles. Elle en présente, en effet, toutes les propriétés générales, et bien que son action soit différente de toutes les diastases précédemment connues, on ne pouvait, en raison des preuves expérimentales que nous avons indiquées, s'empêcher d'admettre son existence dans l'organisme.

Restait à démontrer que l'oxydation s'accompagne d'une absorption d'oxygène et d'un dégagement d'acide carbonique.

Si l'on ajoute à 100 c. c. d'extrait de foie, par exemple, 2 c. c. d'aldéhyde salicyque et qu'on maintienne le tout à l'étuve à 40° pen-

dant vingt-quatre heures, on constate une absorption d'oxygène et un dégagement d'acide carbonique.

Ainsi, pour une production de 0 gr. 027 d'acide salicylique, on obtient une consommation de 8 c. c. 12 d'oxygène et une production de 6 c. c. 48 de CO^2 pour 120 c. c. d'air, soit un quotient respiratoire de 0,79.

Essai d'isolement du ferment oxydant. — Sans vouloir entreprendre la tentative chimérique d'isoler ce ferment soluble à l'état de pureté, nous avons cependant essayé, dans les extraits d'organes, de séparer autant que possible des substances étrangères cet agent chimique.

Nous n'avons pu obtenir sur ce point que des résultats incomplets.

D) Oxydation chez les végétaux.

Ces phénomènes sont liés, comme chez les animaux, à un processus diastasique. C'est du moins ce que permettent d'affirmer les expériences de plusieurs auteurs, en particulier celles de MM. Bertrand et Bourquelot.

M. Bertrand, en étudiant la transformation du latex en laque, a pu en effet constater qu'il s'agit uniquement d'un phénomène important d'oxydation dû à la présence d'un ferment oxydant, auquel il a donné le nom de *laccase* et dont il a démontré l'existence.

Ce ferment n'existe pas seulement dans le latex de l'arbre à laque, mais aussi, comme l'ont vu MM. Bertrand et Bourquelot, dans bon nombre de végétaux.

Nous avons simplement rapproché ces travaux de nos expériences. pour montrer que l'oxydation, soit chez les animaux, soit chez les végétaux, paraît due à l'intervention d'un ferment soluble, d'une oxydase.

Depuis 1896, nos connaissances se sont étendues sur ce sujet, et à l'heure actuelle on a pu déceler la présence des oxydases partout où se manifestent les phénomènes de la vie.

II.

Echanges respiratoires chez les animaux gras en inanition. — *Soc. de Biol.*, pp. 162-163; 1897.

Idem. — *Travaux du laboratoire de physiologie de M. Ch. Richet*, t. IV, 1898.

Les animaux gras résistent mieux à l'inanition que les animaux maigres, et ce phénomène s'explique, comme on le sait, par l'utilisation de leurs réserves nutritives si abondantes. Mais dans cette lutte contre l'abstinence, comment se fait la consommation de ces matériaux de réserve? L'étude des phénomènes chimiques de la respiration pouvait nous fournir, à ce point de vue, des indications précieuses.

Nous avons été ainsi conduit à étudier la marche du chimisme respiratoire sur ces animaux. Nos expériences ont porté sur deux oies grasses que nous avons soumises à un jeûne de dix-sept jours et dont nous avons étudié journellement la respiration à l'aide de l'appareil de MM. Hanriot et Ch. Richet.

Dès les premiers jours, nous obtenons une diminution sensible dans la production de l'acide carbonique; cette diminution reste stationnaire pendant quelque temps et s'accentue d'une façon considérable à la fin du jeûne. En même temps, le quotient respiratoire diminue notablement et la quantité d'oxygène absorbée par ces animaux est plus faible qu'à l'état normal.

Le tableau suivant résume ces modifications :

		Oie n° I		Oie n° II	
		CO^2 p. kil. et p. heure.	Quotient respiratoire.	CO^2 p. kil. et p. heure.	Quotient respiratoire.
Etat normal		1 gr. 11	0.75	0 gr. 99	0.89
Inanition	du 1er au 5e jour	0 — 68	?	0 — 72	0.59
	du 5e au 12e	0 — 71	0.53	0 — 72	0.52
	du 12e au 15e	0 — 57	0.57	0 — 63	0.60

Section II. — APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE.

I.

1. **Note sur un nouveau cardiographe du lapin.** — *Soc. de Biol.*, p. 197; 1897.
2. **Cardiographie du lapin et du cobaye** (A propos d'un nouveau cardiographe). — *Arch. de Physiol.*, pp. 704-710; 1897.
3. **Présentation d'instrument.** — *Soc. de Biol.*, p. 946; 1897.
4. **Canule à pression sanguine.** — *Soc. de Biol.*, pp. 1025-1026; 1897.
5. **Notes de technique physiologique.** — *Travaux du laboratoire de M. Ch. Richet*, t. IV; 1898.

CARDIOGRAPHIE.

Les études de cardiographie que nous avons faites, en particulier sur le lapin, nous ont conduit à nous préoccuper de la technique expérimentale en recherchant les moyens propres à obtenir des cardiogrammes d'une amplitude suffisante. Nous avons adopté ainsi pour nos expériences un modèle de cardiographe basé sur le principe des appareils du même genre et rappelant assez bien le cardiographe de l'homme.

Il se compose essentiellement d'un appareil mobile, permettant de limiter très exactement l'exploration du cœur, et d'un deuxième appareil fixe servant de support au premier. A l'aide de vis convenablement disposées, on peut immobiliser cet ensemble de pièces, au point que leur déplacement par les mouvements de l'animal est presque impossible.

Le principal avantage que nous paraît offrir cet appareil consiste dans la grande amplitude des graphiques qu'il nous a permis d'obtenir.

Description de l'appareil. — Il est essentiellement composé de deux pièces, l'une fixe, l'autre mobile (*fig. 1*).

La première n'est qu'un appareil de contention. Elle comprend deux arcs métalliques, réunis l'un à l'autre par une articulation que commande la vis E. L'extrémité de la branche gauche porte une ouverture

carrée permettant l'exploration facile de la région précordiale. La branche droite au contraire est simplement destinée à comprimer le côté opposé du thorax, de façon à rejeter le cœur à gauche. Des crochets, situés à la partie libre de ces deux branches, sont, comme dans

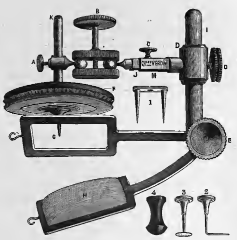


Fig. 1. — Cardiographe du lapin et du cobaye.

le cardiographe de Marey, destinés à fixer un lien de caoutchouc qui fait le tour de la poitrine.

La deuxième partie est un appareil explorateur placé sur un support de la branche gauche. A l'aide de la vis D cet appareil peut s'élever ou s'abaisser tout le long du support A. L'extrémité de cette deuxième pièce est munie d'un tambour explorateur F, mobile en tous sens grâce à l'articulation à billes B. La membrane de ce tambour peut être munie, à son centre, soit d'un bouton, soit d'une aiguille G, de façon à pouvoir limiter le mieux possible l'exploration du cœur. Le déplacement du

tambour dans le sens vertical est assuré par la vis A. La vis C, au contraire, sert à déplacer horizontalement cet ensemble de pièces.

Mise en place du cardiographe. — Il s'agit tout d'abord de placer l'appareil de contention, de telle façon que la fenêtre de la branche gauche corresponde très exactement à la région précordiale. En exer-

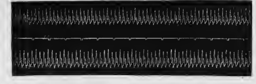


Fig. 2. — Cardiogramme normal du lapin.

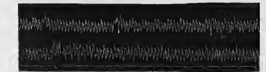


Fig. 3. — Cardiogramme normal du cobaye.

çant une contre-pression suffisante sur le côté droit du thorax, à l'aide de la branche droite, on arrive à percevoir au maximum les battements cardiaques. C'est à ce moment qu'on doit fixer solidement l'appareil, avec un lien de caoutchouc qu'on attache aux crochets, en serrant également la vis E.

Une fois cette opération terminée, on fixe l'appareil explorateur sur le support de la branche gauche. Grâce à sa mobilité extrême et en s'aidant de l'articulation à billes et de la vis C, on s'assure que le tambour correspond bien à la fenêtre, et que l'aiguille G est bien perpendiculaire à la région à explorer. Il suffit alors d'immobiliser cet appareil en serrant fortement la vis de l'articulation à billes.

On réunit ensuite le tambour explorateur à un tambour inscripteur pour consulter les déplacements du stylet de ce dernier. A l'aide de la vis A, on applique très exactement l'aiguille du tambour explorateur au niveau même du point correspondant au choc de la pointe du cœur, et on cherche alors à obtenir le maximum d'amplitude du tracé, en comprimant plus ou moins l'explorateur sur la paroi thoracique. Ce maximum une fois atteint, la vis A est serrée et l'appareil entier se trouve absolument immobilisé. On obtient ainsi des graphiques dont nous reproduisons deux types (*fig.* 2 et 3).

CANULE A PRESSION SANGUINE.

Lorsqu'on prend la pression sanguine sur un animal quelconque, il arrive que l'on est arrêté très souvent par la formation d'un caillot dans la canule. Cet accident est fréquent, malgré la variété du dispositif instrumental et l'emploi des diverses solutions anticoagulantes.

J'ai pensé qu'il y avait intérêt à chercher un moyen de remédier à cet inconvénient. C'est dans ce but que j'ai imaginé une canule à trois voies, munie d'un mandrin, dont le maniement facile permet à l'expérimentateur d'interrompre instantanément toute communication entre l'artère et le manomètre, et de laver la canule sans avoir à faire subir à l'appareil le moindre déplacement (*fig.* 4 et 5).

Technique. — Quand on veut utiliser cette canule, le mandrin doit occuper la place qu'il a dans la figure 4. Après avoir mis en communication le manomètre et la canule, on établit la pression manométrique. Il faut avoir soin, au préalable, de chasser l'air de la canule en laissant écouler une certaine quantité de liquide : après quoi, on obture l'extrémité du tube à dégagement.

On relie l'artère à la tubulure F et il suffit alors de soulever le mandrin (*fig.* 5). L'inscription commence aussitôt.

Cette manipulation si facile offre surtout des avantages au moment de la formation du caillot. On s'en débarrasse sans perdre un instant. Il suffit d'arrêter l'inscription par l'abaissement du mandrin ; on lave ensuite la canule en faisant passer du liquide manométrique ; le caillot s'échappe par le tube à dégagement. On soulève ensuite le mandrin,

quand on veut recommencer l'inscription. Le maniement seul du mandrin permet donc de rétablir ou d'arrêter à volonté l'inscription. Il n'y

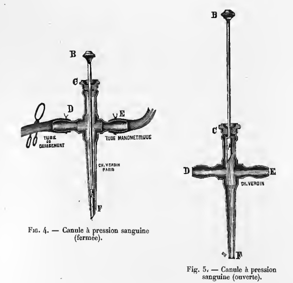


Fig. 4. — Canule à pression sanguine (fermée).

Fig. 5. — Canule à pression sanguine (ouverte).

a guère que cette manœuvre à faire, et, comme on le voit, elle est fort simple.

II.

Action cardiaque de la bile sur le lapin. — *Soc. de biol.*, pp. 605-606 ; 1898.

J'ai étudié l'action de la bile fraîche du bœuf sur le cœur du lapin. De nos expériences, il résulte que la bile injectée dans la veine auriculaire de cet animal ralentit aussitôt le rythme cardiaque, qui ne tarde pas à redevenir normal. Une très faible dose de bile, 1/2 à 1 centim.

cube, suffit pour provoquer ce trouble. Cette action est constante et se manifeste après chaque injection.

On a attribué aux acides et aux sels biliaires cette action cardiaque. Nous avons alors étudié, dans les mêmes conditions expérimentales, l'action de la bile décolorée. Or, les effets de ce liquide ainsi débarrassé de ses substances pigmentaires ne sont plus les mêmes. L'action cardiaque est nulle ou très affaiblie, car des doses variant de 1 à 5 centim. cubes entraînent un ralentissement du cœur à peine sensible.

Il semblerait donc, d'après ces résultats, que, si la bile exerce une influence sur le rythme cardiaque, elle le doit bien plus à ses sels qu'à ses pigments.

III.

Action cardiaque de l'extrait capsulaire sur le lapin. — *Archives de physiologie*, pp. 370-377; 1898.

Laissant entièrement de côté l'action bien connue de l'extrait capsulaire sur la pression sanguine, j'ai systématiquement étudié les variations fonctionnelles du cœur soumis à l'influence de cette substance.

Or, j'ai constaté sur le lapin, qu'après une injection de 2 centigr. d'extrait capsulaire par kilogr. d'animal, le cœur présentait une série de troubles rythmiques importants (*fig. 6*).

Tout d'abord et aussitôt après l'injection, le nombre des pulsations diminue considérablement. Cette période de ralentissement, d'une durée de deux minutes environ, fait place à une période arythmique moins longue ; puis, après un deuxième ralentissement, le rythme normal se rétablit. C'est à cet instant même, cinq ou six minutes après l'injection, que la pression revient aussi à la normale. Il est néanmoins facile d'observer, pendant une demi-heure encore, une amplitude plus considérable des pulsations.

Il semble n'en être pas tout à fait ainsi sur des animaux que l'on a préalablement soumis à l'action de l'extrait : les périodes que nous venons de décrire sont moins nettes mais les systoles cardiaques sont bien plus fortes.

J'ai rapproché ces phénomènes des variations de pression que l'on

observe en même temps. De plus, j'ai signalé les services que cette méthode pourrait rendre dans les cas où l'on voudrait caractériser

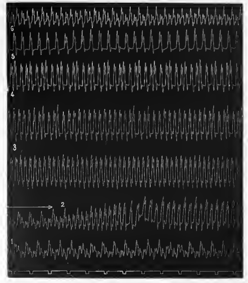


Fig. 6. — 1. Cœur normal; 2. La flèche indique la fin d'une injection intraveineuse de 3 cgr. 5 d'extrait; 3. Ralentissement cardiaque et augmentation d'amplitude des systoles; 4. Période arythmique; 5. Deuxième période de ralentissement; 6. Le rythme redevient normal cinq minutes après l'injection. (La ligne inférieure indique les secondes.)

rapidement et facilement l'activité d'un produit qui est sensé contenir de l'extrait capsulaire.

IV.

Troubles cardiaques du lapin pendant la tétanisation (en collaboration avec M. le professeur Ch. Truchot). — *Soc. de biol*, pp. 768-769; 1897.

En soumettant des lapins à une tétanisation générale, on observe des perturbations du rythme cardiaque et respiratoire, liées très vraisemblablement à l'accumulation de principes toxiques qui engendrent la fatigue.

Si on prolonge la tétanisation, on peut déterminer la mort de l'animal. C'est ce que nous avons fait en surveillant la marche du cœur dans cette lutte contre l'intoxication.

En général, la mort survient après 40 à 45 minutes de tétanisation et pendant l'expérience nous avons observé les variations suivantes : Dans une première période — 20 à 25 minutes — le rythme s'accélère. Dans une deuxième — 10 minutes environ — l'accélération persiste et l'on voit apparaître des intermittences et des phases d'arythmie. Enfin, le cœur se ralentit; ce ralentissement précède de quelques secondes seulement le moment de la mort.

Section III. — SÉCRÉTION URINAIRE.

I.

En collaboration avec M. H. Frenkel.

1. **Le débit comparé des deux reins.** — *Soc. de biologie*, février 1900.
2. **Idem.** — *C. R. de l'Acad. des sciences*, février 1900.
3. **Etude sur le débit comparé des deux reins** (1er mémoire). — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mai 1900.
4. **A propos de l'alternance physiologique des deux reins.** *Soc. de biologie*, février 1900.
5. **Idem.** — *C. R. de l'Acad. des sciences*, mars 1900.
6. **Etude sur le débit urinaire** (2e mémoire). — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mai 1900.

Ces recherches servent de base à des travaux de médecine expérimentale sur la même question. Elles ont eu pour but de préciser

certaines conditions physiologiques du rythme de l'écoulement urinaire et elles se rattachent directement à l'étude de l'exploration fonctionnelle d'un rein par rapport à l'autre.

Toutes nos expériences ont été faites sur des chiens avec fistules urétérales, soumis à la narcose chloralosique.

A) Écoulement urinaire a l'état normal.

1° *Différences de l'écoulement urinaire pour le même rein.* — En règle générale, l'écoulement urinaire se fait d'une façon remarquablement uniforme et continue. Les variations constatées par les auteurs étaient sans doute dues à des influences extérieures qu'il n'est pas toujours possible d'éviter, telles que le refroidissement de l'animal, la narcose prolongée, mais surtout et avant tout les obstacles mécaniques du côté de l'urétère.

Cette influence vient d'être mise tout récemment en lumière par M. Lombroso (« Contributo alla Fisiologia del rene; correlazione funzionale fra i due rene », in *Archivio de Fisiologia*, vol. IX, pp. 377, 386; 1911). Cet auteur a pleinement confirmé notre hypothèse.

2° *Différences de l'écoulement urinaire entre les deux reins.* — Ici, encore, en règle générale, on observe un débit sensiblement égal, pourvu qu'on ait réussi à se mettre à l'abri des causes d'erreur.

B) Écoulement urinaire a l'état de pléthore.

1° *Différences de l'écoulement urinaire pour le même rein.* — Ces différences concernent surtout le rythme de l'écoulement urinaire, que nous avons étudié ailleurs. D'une façon à peu près constante, l'écoulement de l'urine s'exagère progressivement jusqu'à une certaine limite, ainsi que l'ont déjà vu MM. Dastre et Loye.

2° *Différences de l'écoulement urinaire entre les deux reins.* — Si le débit urinaire paraît sensiblement égal, à l'état normal, dans la majorité des cas, il suffit d'injecter une certaine quantité de liquide physiologique dans les veines pour voir l'inégalité du débit apparaître, ou s'accentuer si elle existait avant l'injection. C'est là une possibilité,

mais non un fait constant. L'explication doit en être cherchée dans les lésions pathologiques, qui ne sont pas rares chez les animaux de laboratoire. Ce n'est qu'en l'absence de telles lésions qu'il sera permis de se demander s'il ne s'agit pas d'une inégalité physiologique.

C) Alternance physiologique des deux reins et débit urinaire.

Il n'existe pas une véritable alternance physiologique dans l'activité des reins, en ce sens que les périodes d'activité d'un rein coïncideraient avec le repos relatif de l'autre, et *vice versa*. L'écoulement d'une plus grande quantité d'urine tantôt d'un côté, tantôt de l'autre, est loin d'être un fait constant. Le cas est plutôt rare. L'interprétation des faits qu'on trouve dans les expériences de Hermann, de Grützner, nous paraît devoir être recherchée du côté des uretères et des conditions d'observation. En ce qui concerne les phases de vaso-dilatation et de vaso-constriction qui donneraient corps à la théorie de l'alternance physiologique des reins, nos observations faites sur un rein ne nous autorisent pas à en accepter la réalité.

Le rythme de l'écoulement urinaire est remarquablement uniforme et continu, aussi bien pour chaque rein pris isolément que pour les deux, comparés l'un à l'autre. Lorsque l'écoulement urinaire s'accélère considérablement, soit spontanément, soit à la suite de l'action des substances diurétiques, ou des injections de solutions physiologiques, on peut constater une périodicité rythmique dans la chute des gouttes, chaque période comprenant de trois à cinq gouttes. On peut expliquer ce rythme par les contractions de l'urétère dont les périodes semblent bien correspondre à celles de l'écoulement de l'urine.

Dans les cas de sécrétion exagérée de l'urine, on peut contrôler la durée de la période de contraction urétérale, ainsi que sa fréquence, par l'observation directe de l'écoulement urinaire.

II.

1. **Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation rénale.** *Journal de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1899.
2. **Idem.** — *Soc. de biologie*, juin 1899.

Nos tracés oncographiques nous ont montré que la vaso-constriction rénale provoquée par l'injection intra-veineuse capsulaire, et signalée déjà par Oliver et Schœfer, Cybulski, est suivie d'une deuxième phase de vaso-dilatation plus longue que celle-ci, bien que moins intense.

Nous avons étudié, en outre, les effets immédiats de l'extrait capsulaire sur l'écoulement de l'urine. Il y a d'abord une période de ralentissement ou d'arrêt de la sécrétion, qui dure de deux à trois minutes et qui correspond exactement à la phase de vaso-constriction locale. L'écoulement d'urine s'accélère ensuite pendant plusieurs minutes, tant que dure la vaso-dilatation.

Quant au rapport de la pression générale avec la sécrétion urinaire, les deux courbes enregistrées directement, loin de se correspondre, présentent des variations inverses, ce qui montre que les phénomènes vasculaires du rein sont tellement intenses qu'ils ne permettent pas à la pression générale de manifester ses effets sur la sécrétion urinaire.

CHAPITRE II.

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE.

Section I. — APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE.

I.

En collaboration avec M. A. Charrin.

1. **Toxines et cœur.** — *Soc. de biologie*, p. 311; 1897.
2. **Action cardiaque des toxines** (Pluralité des principes mortifiques. Déduction). — *Arch. de physiologie*, pp. 554-561; 1897.
3. **Action cardiaque de la botuline.** — *Soc. de biologie*, p. 60; 1898.
4. **Antagonisme des toxines et des antitoxines.** — *Soc. de biologie*, pp. 315-316; 1898.

EFFETS CARDIAQUES DES TOXINES PYOCYANIQUE ET DIPHTÉRIQUE, DE LA BOTULINE. — TOXINES ET ANTITOXINES.

a) *Toxines pyocyanique et diphtérique.* — Nous avons consacré un premier travail à l'étude de l'action myocardique de ces deux toxines. Des recherches de ce genre avaient déjà été faites par MM. Charrin et Gley qui ont employé pour une part les mêmes agents. Toutefois nos études, en dehors de la confirmation des faits observés par ces expérimentateurs, nous ont permis de constater certaines particularités intéressantes.

Nous avons opéré sur la grenouille et sur le lapin. Chez ces animaux, l'injection d'une certaine quantité de toxines provoque toujours des perturbations cardiaques.

Ainsi, l'injection péritonéale de 1/2 à 3/4 quarts de centimètre cube de toxine diphtérique, de 1,5 à 2 centimètres cubes de toxine pyocyanique, ralentit presqu'aussitôt le cœur de la grenouille; le ralentissement dure environ une heure et, pendant cette période, il n'est pas

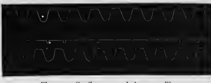


Fig. 7. — Cardiogramme de la grenouille.



Fig. 8. — Cardiogramme du même animal après injection de 3/4 de toxine pyocyanique. (Ralentissement et arythmie.)

rare de constater des intermittences et des phases d'arythmie (*fig. 7 et 8*).

Sur le lapin, l'injection veineuse de 1 centimètre cube de poison diphtérique entraîne, cinq ou six heures après, une sensible décroissance dans le nombre des battements cardiaques.

Nous avons également surpris, sur certains cardiogrammes de lapins ainsi opérés, des particularités que nous n'avons pu expliquer que par le défaut de synchronisme du jeu des valvules sigmoïdes.

Au cours de ces travaux, nous avons recherché si la température

modifie l'action de ces substances, si elles sont solubles dans l'alcool, si la partie insoluble exerce aussi une influence. Il nous a été permis de constater que l'action des diverses températures — 10°, + 55°, + 100° ne porte pas atteinte à leur activité. D'autre part, ces substances sont solubles dans l'alcool.

Or si nous rappelons, comme l'a montré M. Charrin, que le bacille pyocyanique fabrique en plus, d'une part, des principes insolubles dans l'alcool éminemment actifs qui peuvent amener de l'entérite, de l'amaigrissement, des troubles de la digestion, et, d'autre part, des éléments volatils, on est tout naturellement conduit à l'idée de la multiplicité des principes toxiques sécrétés par un même agent pathogène.

b) *Botuline.* — On sait aujourd'hui que le botulisme est une maladie infectieuse provoquée par le développement d'un microbe particulier, isolé par Van Ermengen et dont le produit de sécrétion est appelé la botuline.

Nous avons entrepris avec cette botuline des expériences analogues aux précédentes. Et tout d'abord, nous avons constaté qu'elle jouit d'une forte toxicité, puisqu'il suffit de 3/4 à 1 centimètre cube pour tuer un kilogramme de matière vivante. A cette même dose, et lorsque l'injection est faite dans une veine, on voit survenir des troubles myocardiques témoignant d'une action très nette vis-à-vis du cœur. En effet, une demi-heure après l'injection, le rythme cardiaque se ralentit considérablement; puis le cœur devient arythmique, tandis que les battements diminuent encore de fréquence; enfin, après une dernière période de ralentissement, le cœur s'arrête. L'examen de l'organe, à l'autopsie, indique que la botuline paraît se comporter à la façon d'un poison diastolique.

Si on compare, au point de vue des effets cardiaques, la botuline aux toxines dont nous avons déjà parlé, on remarque certaines différences. C'est ainsi qu'elle agit sur le muscle cardiaque d'une façon bien plus rapide, que cette propriété se manifeste presque aussitôt après l'injection du poison. De plus, le ralentissement du cœur est très marqué et la mort ne tarde pas à survenir. Il n'en est pas de même avec les toxines pyocyaniques ou diphtériques. Leur action ne se manifeste que six, sept ou huit heures après l'injection. De telle sorte que, de

ces trois poisons, la botuline est celui qui retentit le plus vite sur l'économie.

c) *Antagonisme des toxines et des antitoxines.* — Nous nous sommes également préoccupés de l'influence des antitoxines sur le cœur. A ce sujet, nous avons entrepris une série de recherches qui ont principalement porté sur le sérum antidiphtérique que nous injections à des grenouilles, soit normales, soit préalablement imprégnées de toxine diphtérique. En comparant l'action de la toxine et de l'antitoxine, nous avons constaté que, dans la plupart des cas, cette toxine cause un ralentissement, tandis que l'antitoxine provoque une accélération; cependant, ces résultats ne sont pas constants.

Nous avons simplement rapproché ces recherches de recherches analogues entreprises par M. Feniwetzy. Cet auteur conclut en effet, d'après ses expériences, à un antagonisme absolu entre la toxine et le sérum diphtérique : l'un ralentissant, l'autre accélérant invariablement le cœur de la grenouille. Nous avons cru devoir apporter quelques restrictions à cette opinion.

II.

Pression sanguine chez les Addisonniens (en collaboration avec M. Rispal). *Congrès français de médecine*, C. R., t. II, pp. 217-220.

Observations de deux malades que nous avons eu l'occasion de suivre à des périodes différentes de la dégénération morbide de leurs capsules. En outre des signes classiques de cette affection, l'un et l'autre présentaient un pouls très faible et une tension sanguine très basse.

Nous avons entrepris sur eux une série d'explorations en vue de déterminer, aussi exactement que possible, la mesure de cette tension sanguine, dans l'espoir de suivre la courbe de ses variations par rapport au traitement opothérapique. Nous avons utilisé à cet effet le sphygmomanomètre de M. Laulanié, et les résultats obtenus nous ont démontré d'abord, à la suite de nombreux auteurs, que la maladie d'Addison provoque un abaissement considérable de la pression san-

guine, et qu'ensuite la pression se relève sous l'influence d'un traitement opothérapique.

Section II. — SÉCRÉTION URINAIRE.

I.

En collaboration avec M. H. Frenkel.

1. **Action du salicylate de soude et de l'antipyrine sur la diurèse.** — *Soc. de biologie*, février 1899.
2. **Action physiologique de l'antipyrine et du salicylate de soude sur la diurèse.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mai 1899.
3. **Effets sur la diurèse de l'association de l'antipyrine et du salicylate de soude.** — *Soc. de biologie*, février 1899.
4. **Action de certaines substances sur la diurèse.** — *Congrès des Sociétés savantes*, Toulouse, 4-7 avril 1899.
5. **Note relative à l'action de la morphine sur la sècrètion urinaire.** — *Toulouse médical*, 1er mai 1899.

Antipyrine et salicylate de soude. — L'action de l'antipyrine sur la diurèse est due surtout à la vaso-constriction rénale et se manifeste en dépit d'une légère élévation de la pression générale, tandis que l'action du salicylate sur la diurèse provient surtout de la vaso-dilatation rénale. La durée des effets de l'antipyrine est beaucoup plus longue que la durée d'action du salicylate, et son début est un peu plus tardif.

Quant au rôle de l'épithélium rénal dans les effets de l'antipyrine et du salicylate de soude, la méthode des mélanges ne nous a pas donné de résultats. Pour résoudre ce problème, il est nécessaire de pratiquer des circulations artificielles sur le rein survivant.

Injectés successivement dans la circulation générale du chien, l'antipyrine et le salicylate de soude manifestent leur influence l'un après l'autre, quel que soit l'ordre de l'injection. Si on injecte un mélange de ces substances à parties égales, l'action de l'antipyrine prédomine. En dépit de leur influence contraire sur la diurèse, il est impossible, quel que soit le mélange, de neutraliser l'effet de l'antipyrine par celui du salicylate, et cela pour une double raison : 1° l'antipyrine agit sur-

tout par vaso-constriction rénale, tandis que le salicylate de soude élève la pression générale et dilate les vaisseaux rénaux; 2° la durée des effets de l'antipyrine est beaucoup plus longue que celle de l'action du salicylate et son début est un peu plus tardif.

Salicylate et caféine. — Quelques auteurs ayant prétendu que le salicylate de soude diminue l'action diurétique de la caféine, nous avons vérifié expérimentalement le bien-fondé de cette assertion.

Nous avons vu que, quelle que soit la substance qu'on emploie pour solubiliser la caféine (salicylate ou benzoate de soude), l'effet diurétique reste toujours très puissant, les modifications de la pression générale et du volume du rein demeurent semblables. Il n'y a donc aucune raison de proscrire le salicylate de soude et de lui préférer le benzoate dans les formules employées pour l'administration de la caféine.

II.

En collaboration avec M. H. Frenkel.

1. **La sécrétion rénale avant et après le badigeonnage de la surface du rein avec du nitrate d'argent.** — *Soc. de biologie*, juillet 1901.
2. **La sécrétion rénale comparée du rein nitraté et du rein sain chez le même animal.** — *Soc. de biologie*, juillet 1901.
3. **Etudes sur les néphrites expérimentales** (1er mémoire) : **Influence du badigeonnage au nitrate d'argent de la surface du rein sur la sécrétion urinaire.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1901.
4. **La sécrétion rénale comparée du rein injecté à l'acide chromique et du rein sain chez le même animal.** — *Soc. de biologie*, juillet 1901.
5. **Etudes sur les néphrites expérimentales** (2e mémoire) : **Influence des injections d'acide chromique dans l'artère rénale sur la sécrétion urinaire.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, sept. 1904.
6. **De l'insuffisance rénale** (Etude clinique et expérimentale). — Mémoire manuscrit couronné par la Société de médecine de Toulouse (prix Naudin), 1901.

A) Néphrites par cautérisation de la surface du rein au nitrate d'argent. — Débit comparé des deux reins.

La cautérisation de la surface du rein avec une solution de nitrate d'argent de 3 à 5 °/₀ détermine le plus souvent une diminution de la

quantité d'urines dans la première semaine qui suit la nitratation. Il y a cependant des cas où cette sécrétion présente une exagération bien prononcée. Cette exagération peut être constatée aussi bien par la méthode de comparaison de la sécrétion urinaire, avant et après l'intervention, que par la méthode de comparaison de l'activité fonctionnelle des deux reins, l'un sain, l'autre malade, chez le même animal. Au point de vue anatomique, les lésions observées sont très faibles et peuvent être masquées par les altérations de sclérose ancienne si communes chez le chien. Il est permis de penser que la cautérisation de la surface du rein par le nitrate d'argent ne provoque pas une véritable néphrite, ni au point de vue clinique, ni au point de vue anatomique. Mais, si l'on compare les conséquences du badigeonnage de la surface du rein au nitrate d'argent aux suites d'une cautérisation au fer rouge, on trouve que la première provoque des altérations quantitatives de la diurèse accompagnées toujours de modifications qualitatives, tandis que cette dernière restreint purement et simplement le champ circulatoire du rein et déprime la sécrétion rénale d'une façon purement quantitative.

En résumé, les effets de la cautérisation de la surface du rein au nitrate d'argent paraissent occuper une place intermédiaire entre la destruction mécanique et l'inflammation spécifique qui caractérise la néphrite.

B) Influence des injections d'acide chromique dans l'artère rénale sur la sécrétion urinaire.

L'injection d'acide chromique à 1 % dans l'artère rénale provoque une forte diminution de la diurèse qui se maintient pendant très longtemps. La composition chimique de l'urine n'est pas modifiée d'une façon très considérable, bien qu'on puisse constater une légère diminution de la diurèse moléculaire totale, ainsi que de l'excrétion de l'azote uréique. Quant à la teneur en NaCl, les résultats varient peut-être suivant l'âge de la lésion. Au point de vue physiologique, les modifications de la sécrétion rénale produits par l'acide chromique ne montrent pas les caractères propres à la néphrite épithéliale typique :

ce qui est en rapport avec l'absence de cylindres urinaires dans les urines et dans les tubes droits.

La néphrite chromique occuperait, d'après nos constatations, une place intermédiaire entre les lésions irritatives réalisées par les badigeonnages de la surface du rein avec le nitrate d'argent et les néphrites épithéliales, telles qu'on les observe en clinique.

De l'insuffisance rénale. — Dans un mémoire inédit, couronné par la Société de médecine de Toulouse, nous exposons, en nous basant exclusivement sur nos recherches personnelles, notre manière de concevoir l'insuffisance rénale dans ses rapports non seulement avec les lésions de l'émonctoire urinaire, mais encore avec le retentissement de ces lésions sur les autres fonctions de l'économie.

III.

Sur quelques symptômes consécutifs à une néphrite expérimentale (en collaboration avec M. J.-E. Abelous). — *Soc. de biologie*, pp. 93-94; 1896.

Au cours d'une série de recherches faites sur le lapin, nous avons provoqué une néphrite expérimentale en badigeonnant la surface du rein avec une solution, tantôt au 1/15°, tantôt au 1/10°. Cette cautérisation entraîne des lésions anatomo-pathologiques (abrasion de l'épithélium des tubes contournés).

Physiologiquement, elle engendre une diminution très considérable de la sécrétion urinaire ou une anurie complète, et cela que la cautérisation porte sur un seul rein ou sur les deux. Dans le premier cas, il s'agit d'une anurie réflexe. L'urine sécrétée est foncée en couleur, dense et renferme de l'albumine.

Pendant la période d'oligurie et d'albuminurie, nous avons observé deux ordres de symptômes très intéressants.

Chez un de nos animaux, alors que l'albuminurie était intense, nous avons observé de véritables troubles psychiques, caractérisés par une excitabilité extrême de l'animal qui s'agitait incessamment dans sa cage. Il présentait des mouvements fréquents de ses membres antérieurs qu'il frottait l'un contre l'autre, en même temps du clignotement

et une diminution du réflexe optique par comparaison avec un lapin normal.

Nous avons rapproché ces troubles de ceux de la folie brightique, bien décrits par Dieulafoy. L'animal est mort deux jours après.

Parallèlement, nous avons noté la tendance à la périodicité respiratoire, vingt-quatre heures après la cautérisation, coïncidant avec l'oligurie et l'albuminurie, et disparaissant avec le retour de la sécrétion urinaire.

Nous faisons également remarquer que la cautérisation des deux reins détermine la mort au bout de 4 à 5 jours. Quand un seul rein a été cautérisé, l'animal survit, et, chose curieuse, la cautérisation du deuxième, alors que le lapin est complétement rétabli, n'amène plus l'apparition de l'albuminurie et des troubles respiratoires que nous avons signalés.

Section III. — UROHYPERTENSINE ET UROHYPOTENSINE.

I.

UROHYPERTENSINE (en collaboration avec M. J.-E. Abelous).

1. **De l'action de l'extrait alcoolique de l'urine humaine normale sur la pression artérielle.** — *Soc. de biol.*, avril 1908.
2. **Sur l'action hypertensive de l'urine humaine normale.** — *Soc. de biol.*, mai 1908.
3. **De l'action de l'extrait alcoolique de l'urine humaine normale sur la pression artérielle.** — *C. R. Acad. des sciences*, avril 1908.
4. **Essai de séparation des substances hypertensives de l'urine normale.** *C. R. Acad. des sciences*, mai 1908.
5. **Sur l'urohypertensine et l'action sialogène de l'urine.** — *Soc. de biol.*, juillet 1908.
6. **Mécanisme de l'action vaso-constrictive due à l'urohypertensine.** — *Soc. de biol.*, juillet 1908.
7. **Sur l'urohypertensine.** — *C. R. Acad. des sciences*, juillet 1908.
8. **Action hypertensive de l'urine de l'homme normal. Premières recherches sur l'urohypertensine.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1908.
9. **Influence de l'âge et du régime alimentaire sur la quantité d'urohypertensine des urines.** — *Soc. de biol.*, décembre 1908.

10. **L'urohypertensine.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, janvier 1909.
11. **L'urohypertensine. Ses rapports avec l'artério-sclérose.** — *C. R. du Congrès français de médecine*, pp. 55-63; 1909.
12. **Action comparée de l'urohypertensine et de la triméthylamine.** — *Soc. de biologie*, pp. 347-348; 1909.
13. **Action physiologique des méthylamines.** — *Soc. de biologie*, mars 1909.

On connaît, depuis les travaux du professeur Bouchard, les effets physiologiques de l'extrait alcoolique d'urine. Cet extrait, injecté dans les veines d'un animal, détermine la narcose, la diurèse et une salivation abondante.

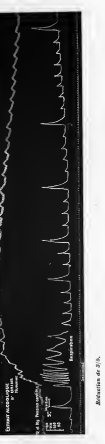
A part ces trois actions, il nous a été permis d'en découvrir une autre, qui, à notre connaissance du moins, n'a pas encore été signalée. Nous voulons parler de celle qui se manifeste sur la pression sanguine.

Action de l'extrait alcoolique d'urine. — On évapore jusqu'à siccité, au bain-marie bouillant, un litre d'urine humaine normale. Le résidu est repris par 500 c. c. d'alcool à 95°. On filtre, on évapore au bain-marie l'extrait alcoolique, et le résidu aqueux (soit en moyenne 40 à 50 c. c.) franchement acide est neutralisé par du bicarbonate de soude en poudre.

L'injection intra-veineuse de 5 c. c. de cette liqueur à un chien anesthésié par l'atropo-morphine et le chloroforme, provoque un certain nombre de mouvements respiratoires (cinq à six) d'une amplitude extrême. En même temps, la pression artérielle s'élève brusquement; puis l'excitation du centre respiratoire ayant cessé, la pression se maintient encore assez longtemps élevée et finit, après quelques minutes, par revenir à son niveau primitif (*fig. 9*).

En cherchant à séparer dans de l'extrait alcoolique la ou les substances qui déterminent les effets vaso-constricteurs, nous avons constaté la persistance des effets hypertensifs dans l'extrait alcoolique, malgré la dialyse qui élimine l'urée, les sels ammoniacaux et potassiques, malgré le traitement de la solution aqueuse des matières solubles dans l'alcool par l'acétate de plomb, le bichlorure de mercure, malgré le traitement par le noir animal.

En résumé, il existe dans l'urine humaine normale, parmi les ma-



Réduction de 3/5.

Fig. 9. — Chien de 13 kil. Atropo morphine-chloroforme. Injection de 5 c.c. de l'évaporation de l'extrait alcoolique de 1.000 c.c. d'urine (résidu de l'évaporation : 50 c.c.). On remarque sur le tracé pneumographique une sorte de respiration périodique.

tières solubles dans l'alcool, une ou plusieurs substances de nature organique qui, administrées aux chiens par voie veineuse, déterminent une élévation manifeste de la pression sanguine.

Action hypertensive de l'urine en nature. — Cette action est indépendante des procédés de préparation. On concentre, par évaporation au bain-marie à 100°, 550 c. c. d'urine, jusqu'à ce qu'il ne reste plus dans la capsule que 25 c. c. environ. On filtre le résidu à la trompe. On prélève 5 c. c. du filtrat, soit tel quel, soit neutralisé par du bicarbonate de soude. L'injection intra-veineuse de ce liquide à un chien anesthésié par l'atropo-morphine et le chloroforme détermine une forte élévation de la pression et une excitation violente et passagère des centres respiratoires.

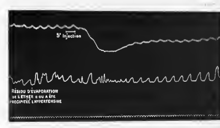
Séparation des substances hypertensives de l'urine normale. — Extraction de la substance active par l'éther. — Nous sommes parvenus à séparer cette ou ces substances des matières inactives ou antagonistes, en traitant l'urine par du bichlorure de mercure et de l'acétate de plomb.

Après séparation de l'excès de mercure ou de plomb par H_2S, on évapore; le résidu est alcalinisé par du carbonate de soude en poudre et épuisé par l'éther. L'extrait éthéré est acidifié très légèrement par une solution éthérée saturée d'acide oxalique. Le précipité formé, très léger et très peu abondant, est retenu sur un filtre et repris par l'eau.

(Liqueur A.) L'éther filtré est évaporé à basse température et le résidu repris par 10 c. c. d'eau. (Liqueur B.)

La liqueur A possède manifestement les mêmes effets que l'extrait alcoolique. La liqueur B au contraire, sans action respiratoire, abaisse la pression (*fig. 10*).

On peut donc extraire de l'urine par l'éther deux sortes de subs-



Réduction de 3/5.

Fig. 10. — Chien 5 kil. 300. Injection de la partie de l'extrait éthéré non précipité par l'acide oxalique (liq. B). Hypotension.

tances : 1° Les unes, solubles dans l'éther par l'acide oxalique, énergiquement hypertensives ;

2° Les autres, solubles dans l'éther, non précipitables par l'acide oxalique, nettement hypotensives.

De ces faits, il résulte que, de l'extrait éthéré de l'urine, on peut séparer la substance vaso-constrictive, sous forme d'oxalate insoluble dans l'éther, soluble dans l'eau. C'est à cette base que nous avons donné le nom d'*urohypertensine*.

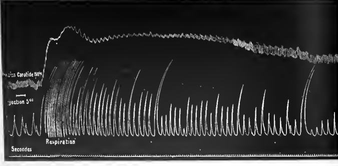
L'UROHYPERTENSINE.

Cette substance, douée d'un pouvoir vaso-constricteur presque aussi fort que celui de l'adrénaline, ne présente pas les réactions chimiques de cette dernière. Elle paraît dépourvue de toxicité. Les chiens

injectés à plusieurs reprises ne présentent aucun trouble apparent et ne meurent pas. Les lapins résistent, mais à un moindre degré.

Préparation. — (Le procédé est décrit en détail dans nos mémoires.)

Action physiologique. — *Effets cardio-vasculaire et respiratoire.* — Les effets de l'injection intra-veineuse sont immédiats et proportionnels à la quantité d'urohypertensine injectée. La dose nécessaire pour



Réduction.

Fig. 11. — Chien 6 kil. Atropo-morphine-chloroforme. Solution aqueuse = 12 c.c. du précipité par l'éther oxalique de l'extrait éthéré de 800 c.c. d'urine.
L'urine a été traitée au préalable par $HgCl^2$. Injection de 5 c.c. de cette solution.
(*Urohypertensine.*) Pression initiale : **150** m.m. Hg. Élévation de pression : **106** m.m. Hg.

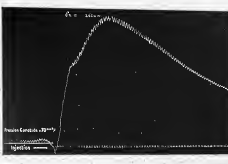
produire une action correspond à l'urohypertensine de 100 à 150 c. c. d'urine. Il n'y a pas d'immunisation.

Au contraire, les injections sous-cutanées sont inefficaces. L'action de l'urohypertensine se manifeste par une triple influence sur le cœur, la pression sanguine et la respiration.

a) *Cœur.* — En ce qui concerne le rythme, on observe deux phases : l'une de ralentissement, l'autre d'accélération. La première est très brève, la deuxième plus longue, correspondant à la durée de l'hypertension (*fig. 11*).

L'amplitude des contractions suit dans un rapport inverse les variations rythmiques.

b) *Pression sanguine.* — Par suite de l'excitation du système nerveux vaso-constricteur, il se produit une forte hypertension. D'emblée, elle est considérable, se maintient très élevée pendant quelques secondes et baisse progressivement pour revenir à la normale. Mais la durée de l'élévation de la pression est de trois ou quatre minutes.



Réduction.

Fig. 12. — Chien 19 kil. Atropo-morphine-chloroforme. Section du bulbe. — Destruction de la moelle par la méthode de E. Gley. Injection de l'urohypertensine de 1.700 c.c. d'urine humaine normale.
Pression carotidienne après destruction du bulbe et de la moelle : **70** m.m. Hg.
Elle monte à **265** m.m. Hg sous l'influence de l'injection.

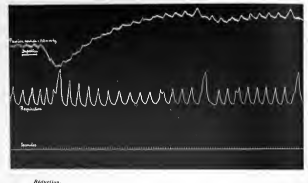
c) *Respiration.* — Il y a deux phases distinctes : l'une au début, consistant en une série de mouvements respiratoires très amples. C'est une véritable polypnée. La deuxième, plus longue, consiste dans une certaine périodicité du rythme (*fig. 11*).

d) *Dissociation des effets respiratoire et circulatoire.* — Nous établissons leur complète indépendance, car on obtient les uns sans les autres, et *vice versa,* au cours des conditions expérimentales décrites dans les mémoires.

e) *Déterminisme de l'action respiratoire et vaso-motrice.* — En opérant sur des animaux à bulbe sectionné et moelle détruite sur des

chiens chloralisés, on constate que l'urohypertensine agit à la fois sur les ganglions nerveux périphériques et sur les fibres musculaires des vaisseaux (*fig. 12*).

Origine plurivoque des phénomènes. — L'hypothèse de l'existence de plusieurs substances à action différente dans l'extrait éthéré de l'urine trouve un solide point d'appui dans la dissociation des effets



Réduction.

Fig. 13. — Chien 19 kil. Atropo-morphine chloroforme. Extrait alcoolique de 600 gr. de **matières fécales**. Evaporé. Résidu alcalinisé épuré par l'éther. Solution du précipité obtenu dans l'ether par l'éther oxalique.

respiratoires et circulatoires, dans la diversité d'action de l'urine humaine normale, de l'urine pathologique et enfin des urines de certaines espèces animales nettement hypotensives.

Action sécrétoire. — L'extrait éthéré contenant l'urohypertensine possède une action sialogène.

Origine de l'urohypertensine. — Autant que nos expériences nous le permettent à l'heure actuelle, nous la localisons au niveau du tube intestinal. L'expérimentation directe avec le contenu intestinal et les matières fécales, les relations observées entre l'urohypertensine et le régime justifient cette conclusion (*fig. 13*).

Action du foie. — Il joue vis-à-vis d'elle une action de rétention ou de destruction.

Nature chimique. — Nous ne pouvons en donner la formule exacte. Nous la rapprochons simplement d'une base extraite par MM. Abelous et Ribaut des muscles putréfiés, à laquelle ils ont donné le nom de myosaprine et dont la formule provisoire est $C^6H^{11}A^2O$. Elle possède des effets très voisins de ceux de l'urohypertensine.

Quantité d'urohypertensine. — Le précipité d'urohypertensine avec 1 litre d'urine normale est au maximum de 0 gr. 01.

Variations de cette quantité. — L'urohypertensine peut se trouver dans l'urine en proportion variable ou y faire complètement défaut. Il en est ainsi dans l'urine de certaines espèces animales (porc, chien, lapin).

A l'état pathologique chez l'homme, on note aussi son absence. Nous ne l'avons jamais trouvé, par exemple, chez les *artério-scléreux*.

Influence de l'âge. — L'urine d'enfant de 3 à 6 ans en renferme des traces insignifiantes.

Influence du régime. — Le régime végétal fait disparaître l'urohypertensine urinaire.

L'UROHYPERTENSINE. — SES RAPPORTS AVEC L'ARTÉRIO-SCLÉROSE.

Les urines d'artério-scléreux, sans albumine, et présentant des coefficients à peu près normaux, sont absolument dépourvues d'urohypertensine. A maintes reprises, d'ailleurs, nous avions précédemment constaté que l'extrait alcoolique d'urine d'artério-scléreux était inactif. Il semble donc que, chez ces sujets, le rein n'élimine plus comme chez le sujet normal, alors même que l'examen de l'urine n'indique aucune lésion rénale (*fig. 14*).

Il s'agit là d'un fait très important et qui permet de déceler un mauvais fonctionnement du rein, à l'exclusion de tout renseignement fourni par l'analyse des urines. Car il est permis de se demander si l'hypertension, très fréquente chez les artério-scléreux, n'est pas due à la rétention d'urohypertensine. Dans cette hypothèse, le mécanisme de la rétention serait le suivant. La substance hypertensive, demeurée

dans le sang en quantité surabondante, pour diverses raisons, s'éliminerait par le rein pendant un certain temps. Peu de temps après, par suite du contact prolongé de cette substance avec les artérioles rénales, il se produirait une altération de ces vaisseaux. L'élimination serait entravée et le rein deviendrait imperméable à l'urohypertensine, alors qu'il laisserait passer encore, en proportion à peu près normale, les

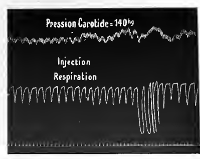


Fig. 14. — Chien 19 kil. Atropo-morphine-chloroforme. Injection intra-veineuse d'extrait alcoolique d'urine **d'artério-scléreux**, *sans albumine*. Volume de l'extrait alcoolique : 20 c.c. représentant l'extrait de 1.000 c.c. d'urine. Injection de 10 c.c. **Effet respiratoire. Pas d'augmentation de pression.**

autres principes constituants de l'urine. Il y aurait donc, au début de l'artério-sclérose, une imperméabilité, une insuffisance partielle du filtre rénal.

Cette insuffisance partielle peut être décelée encore par un autre moyen que l'examen de l'action vaso-constrictive des urines. On constate, en effet, que le pouvoir vaso-constricteur de l'urine humaine va de pair avec l'élimination des substances extractives réductrices. Ce parallélisme entre l'élimination de l'urohypertensine et des matières réductrices nous paraît présenter un assez grand intérêt au point de vue clinique.

On connaît, d'autre part, les relations très étroites entre l'hypertension et l'artério-sclérose. De nombreuses opinions ont été émises et

on s'est surtout demandé, ces derniers temps, si l'hypertension n'est pas la cause directe de la maladie. Certains faits plaident en faveur de cette hypothèse. Certains agents hypertenseurs, tels que l'adrénaline, la nicotine, les sels de plomb, introduits fréquemment par injection intra-veineuse dans le système circulatoire, provoquent, sur le lapin tout au moins, des lésions athéromateuses.

Si l'on tient compte de leurs effets vaso-constricteurs, on est fortement tenté de croire que les lésions vasculaires sont la conséquence de l'hypertension.

Dans les conditions où elle se produit, l'hypertension est le résultat de troubles mécaniques réflexes ou toxiques (Bosc et Vedel). En ce qui concerne les substances toxiques de l'organisme, nous savons qu'elles dépendent du métabolisme cellulaire normal ou troublé. Elles sont éminemment nombreuses et peuvent certainement prendre naissance *in vivo*, soit au cours d'un métabolisme cellulaire ou du travail musculaire ou du travail cérébral exagérés, soit au cours des putréfactions intestinales. Mais, pour des raisons bien diverses, cette barrière peut être insuffisante ou forcée. Le milieu intérieur s'imprègne alors de ces substances toxiques et survient l'hypertension suivie des lésions vasculaires.

Ainsi, l'artério-sclérose est fréquente chez les gros mangeurs qui font abus du régime carné. Elle est, au contraire, extrêmement rare chez les herbivores. D'autre part, les travaux de Lœper ont démontré que l'injection intra-veineuse des produits de la putréfaction provoque sur le lapin les mêmes altérations vasculaires que l'adrénaline. Enfin, l'urine des herbivores paraît être dépourvue d'urohypertensine. C'est donc que le sang ne doit pas en renfermer, tout comme si elle était retenue au niveau de la muqueuse intestinale ou du foie. Car l'urohypertensine prend vraisemblablement naissance au niveau du tube intestinal, où nous l'avons caractérisée en l'extrayant soit des matières fécales, soit du contenu intestinal. Nous avons également constaté que le foie exerçait sur elle une action antitoxique manifeste. La muqueuse intestinale, normalement riche en substances hypotensives (Roger), doit la neutraliser également.

Il est donc légitime d'admettre des relations très étroites entre l'état

de la pression sanguine et celui de la digestion. Ces agents vaso-constricteurs, comme l'hypertensine, peuvent engendrer l'hypertension par un phénomène d'auto-intoxication.

De fait, l'origine alimentaire de l'hypertension a été très sérieusement prise en considération et elle possède d'éloquents défenseurs. Quant aux rapports de cause à effet entre l'hypertension et l'artériosclérose, on ne peut qu'émettre des hypothèses et s'en tenir aux réserves formulées par les divers auteurs qui se sont occupés de la question.

ACTION COMPARÉE DE L'UROHYPERTENSINE ET DE LA TRIMÉTHYLAMINE.

L'urohypertensine est selon toute probabilité une amine complexe.

Nous avons voulu comparer ses effets avec ceux d'une amine bien connue, la triméthylamine, qui existe également, comme on sait, en petite quantité dans l'urine.

Des expériences que nous avons faites, nous pouvons conclure que *qualitativement* les effets sont les mêmes en ce qui concerne l'action sur la respiration et la circulation et sur la sécrétion salivaire. Mais *quantitativement*, il y a une différence très nette. Pour déterminer des effets appréciables, la dose minima de chlorydrate de triméthylamine sur le chien doit être de 0 gr. 005 par kilogramme, tandis que la dose minima d'oxalate d'urohypertensine est de 0,00002 par kilogramme.

L'urohypertensine est donc deux cent cinquante fois plus active que la triméthylamine.

En présence de ces résultats, on peut penser que l'urohypertensine est une amine complexe dans la constitution de laquelle figure probablement un groupement identique ou analogue à la triméthylamine.

II.

UROHYPOTENSINE (en collaboration avec M. J.-E. Abelous).

1. **De l'action myotique et hypotensive de l'urine humaine normale.** — *C. R. Acad. des sciences*, juin 1909.
2. **De l'action de l'urohypotensine sur la pression sanguine.** — *C. R. Acad. des sciences*, juin 1909.

3. **De l'action de l'urohypotensine sur la pression sanguine.** — *Soc. de biol.*, juillet 1909.
4. **L'urohypotensine.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1909.
5. **Effets physiologiques généraux de l'urohypotensine.** — *C. R. Acad. des sciences*, 1909.
6. **Effets physiologiques généraux de l'urohypotsnsine.** — *Soc. de biol.*, 1909.
7. **Influence de la saignée sur la résistance des animaux à l'urohypotensine.** — *Soc. de biol.*, 1910.
8. **Idem.** — *C. R. Acad. des sciences*, 1910.
9. **Influence du nucléinate de soude sur la résistsnce des animaux à l'urohypotensine.** — *Soc. de biol.*, 1910.
10. **Urohypotensine et urémie.** — *Soc. de biol.*, 1910.
11. **Essais d'immunisation des animaux contre l'urohypotsnsine. Action sntitoxique du sérum des animaux immunisés.** — *C. R. Acad. des sciences*, 1910.
12. **Action hémolysante de l'urohypotensine. Résistancs du sang d'animal immunisé à l'hémolyse.** — *Soc. de biologie*, 1910.
13. **Urohypotensine et vaso-dilstine.** — *Soc. de biologie*, 1911.
14. **Influence de l'oxydation sur ls toxicité de l'urohypotensine.** — *Soc. de biologie*, 1911.
15. **Idem.** — *C. R. de l'Acad. des sciences.*
16. **Influence de l'oxydation et du chsuffage sur la toxicité de l'urohypotensine.** — *Soc. de biologie*, 1911.
17. **Influence d'uns alimsntation riche en oxalates sur ls sensibilité des lapins à l'urohypotensine.** — *Soc. de biologie*, avril 1912.

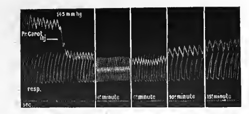
A côté de l'urohypertensine, nous avons découvert dans l'urine une autre substance caractérisée par des effets opposés sur la pression sanguine et à laquelle nous avons donné le nom d'*urohypotensine*.

L'UROHYPOTENSINE.

Préparation. — L'urine est ramenée au huitième de son volume environ par congélation et essorage. Le liquide qui reste est alors traité par dix fois son volume d'alcool. Après vingt-quatre heures de repos, on sépare l'alcool par filtration. Le résidu est essoré, traité par une petité quantité d'eau distillée, et soumis à la dialyse dans un courant d'eau pendant quarante-huit heures. On a soin d'ajouter quelques

cristaux de thymol pour éviter les altérations microbiennes. La liqueur, ainsi débarassée des matières dialysables et filtrée, est traitée par dix fois son volume d'alcool absolu. Le précipité formé est recueilli et desséché dans le vide à basse température.

On obtient ainsi, pour un litre d'urine, en moyenne o gr. 5o à o gr. 6o d'une poudre blanchâtre facilement et entièrement soluble dans l'eau. Cette solution donne la plupart des réactions des matières protéiques (Millon, xanthoprotéique, précipitation par le ferrocyanure



Réduction de moitie.

Fig. 15. — Chien mouton 15 kil. Chloralose. Injection de o gr. o3 d'urohypotensine par kilogr. La baisse de pression correspond à 100 m.m. Hg environ.

de potassium en solution acétique, précipitation par le sulfate d'ammoniaque à saturation).

Effets physiologiques. — Si on administre par voie veineuse quelques centigrammes de cette substance à un lapin, très rapidement on observe un myosis punctiforme qui persiste pendant vingt minutes environ. Nous avons montré que ce myosis est dû à une excitation de la troisième paire. Du côté de l'oreille et de la conjonctive, on note une vaso-dilatation intense.

Avec ces symptômes locaux, se manifestent des troubles généraux témoignant d'une action sur le système nerveux central. Parmi ces signes, il y a lieu de mentionner une torpeur très accentuée, véritablement caractéristique, un ralentissement respiratoire et un abaissement de la température.

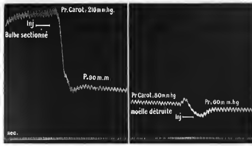
Ces troubles se dissipent plus ou moins rapidement.

A la dose de 0 gr. 10 à 0,15 par kilogramme, la mort peut survenir dans le coma, deux heures après l'injection.

L'autopsie révèle principalement une congestion pulmonaire, de l'hypérémie encéphalique, et parfois des lésions de néphrite.

A la dose de 0,18 à 0,20 par kilogramme, la mort survient d'une façon quasi foudroyante.

Chez le chien, les symptômes sont à peu près les mêmes, moins accentués pourtant, et de plus courte durée.



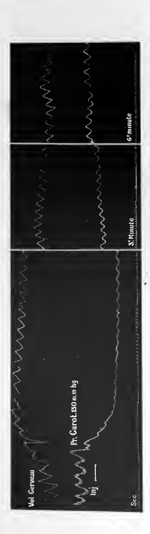
Réduction de moitié.

Fig. 16. — Chien fox-terrier 5 kil. 500. Chloroforme. **Section du bulbe et respiration artificielle.**
Injection de 0 gr. 15 d'urohypotensine. — Baisse de pression.
Destruction de la moelle. Injection de 0 gr. 08 **d'urohypotensine.** — Nouvelle chute de la pression.

Action sur la circulation. — Sous l'influence de l'urohypotensine aux doses moyennes de 1 à 2 centigrammes par kilogr., la pression baisse rapidement de 60 à 100 mm. de Hg. Elle se maintient basse pendant longtemps. Du côté du cœur, on observe une accélération cardiaque. La pression se relève très lentement, mais pour des doses moyennes elle n'atteint jamais le niveau primitif (*fig. 15*).

Le foie n'empêche pas cette action, comme il est facile de s'en convaincre en poussant l'injection dans une veine mésaraique.

Origine centrale ou périphérique de l'hypotension. — Nous avons



Réduction de moitié.

Fig. 17. — Chien 7 kil. 450. Chloralose. — Injection de 21 centigr. d'urohypotensine. Ce graphique montre l'hyperemie cérébrale au moment de l'hypotension.

montré, sur des animaux à bulbe sectionné et à moelle détruite, qu'on peut provoquer l'hypotension. Et en éliminant, par des expériences sur le cœur isolé, l'hypothèse de l'affaiblissement de l'énergie cardiaque, nous sommes arrivés à cette conclusion que l'hypotension doit être mise sur le compte d'une modification périphérique des appareils vaso-moteurs (*fig. 16*).

S'agit-il, dans l'hypotension, d'une paralysie des vaso-constricteurs ou d'une excitaton des vaso-dilatateurs ? — Nous avons démontré que les appareils vaso-constricteurs périphériques ne sont pas paralysés par l'urohypotensine. L'hypotension ne peut donc être attribuée qu'à une excitation des vaso-dilatateurs.

Étude des circulations locales. Cerveau. — Le volume du cerveau augmente considérablement par une injection intra-veineuse d'urohypotensine (*fig. 17*).

Cette hypérémie est particulièrement intéressante, car elle est de nature à nous expliquer l'origine de certains troubles consécutifs à l'injection d'urohypotensine, comme la torpeur, la somnolence des animaux injectés.

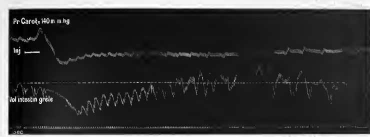
Rein. — Du côté du rein, on observe une diminution de volume.

Intestin. — Vaso-constriction

primitive, passagère, suivie d'une vaso-dilatation intense (*fig. 18*).

En résumé, l'urohypotensine détermine un abaissement considérable et prolongé de la pression sanguine. Cet abaissement nous apparaît comme la conséquence de l'excitation périphérique des appareils vaso-dilatateurs. Cette excitation se manifeste surtout du côté des vaisseaux de l'encéphale.

Il faut enfin retenir que la toxicité urinaire paraît devoir être



Réduction de moitie.

Fig. 18. — Chien 6 kil. 200. Chloralose. Injection de 0 gr. 03 d'urohypotensine. Vaso-constriction primitive de l'intestin et vaso-dilatation consécutive.

attribuée, pour une très grand part, à l'urohypotensine, puisque, séparée de la majeure partie des autres constituants de l'urine, cette toxine, à doses relativement faibles, entraîne la mort avec les principaux symptômes observés dans l'urémie.

L'intérêt que compte l'étude pharmacodynamique de l'urohypotensine par rapport au déterminisme de sa toxicité, par rapport aussi à certaines intoxications comme l'urémie, nous a tout naturellement conduits à faire l'analyse physiologique des symptômes qu'elle engendre, ainsi que des phénomènes de résistance, d'anaphylaxie et d'immunité présentés par les animaux injectés.

INFLUENCE DE LA SAIGNÉE SUR LA RÉSISTANCE DES ANIMAUX A L'UROHYPOTENSINE.

L'urohypotensine engendre tous les symptômes de l'urémie, y compris les œdèmes et les lésions rénales. L'observation même de ces signes nous a conduits à étudier les effets de la saignée sur la résistance des animaux à l'intoxication par cette toxine. Nos expériences ont porté sur les chiens et les lapins. On avait soin de pratiquer la saignée vingt-quatre heures avant l'injection de la toxine, de manière à permettre à la leucocytose post-hémorragique d'atteindre son maximum. La soustraction de sang était assez copieuse (20-30 grammes pour les lapins variant de 1.500 grammes à 2.000 grammes; 50 grammes pour des chiens de 4 à 7 kilogrammes).

Les résultats ont été concluants. Non seulement la saignée préventive atténue les symptômes immédiats de l'intoxication, mais elle influence très heureusement la nutrition des animaux après l'injection.

Ce fait a été confirmé sur les chiens et sur les lapins avec la même netteté.

L'expérience donne encore des résultats plus frappants quand elle porte sur des lapins injectés antérieurement et en état d'anaphylaxie. Dans ce cas, l'animal témoin présente des troubles immédiats beaucoup plus graves et, les jours qui suivent l'injection, une dénutrition très profonde qui peut entraîner la mort.

Ces expériences constituent donc une justification nouvelle de la saignée dans les troubles de l'insuffisance rénale.

ESSAI D'IMMUNISATION DES ANIMAUX CONTRE L'UROHYPOTENSINE. ACTION ANTITOXIQUE DES ANIMAUX IMMUNISÉS.

En administrant par voie veineuse au lapin, et par voie sous-cutanée au cobaye, des doses graduellement croissantes d'urohypotensine, et en espaçant suffisamment les injections, selon la courbe du poids des animaux, on peut arriver à les immuniser contre des doses de toxine plus que mortelles pour des animaux neufs. L'immunité complète est

atteinte quand, sous l'influence d'une injection d'urohypotensine à dose mortelle, les sujets ne présentent que des troubles insignifiants. Parmi les symptômes, le myosis est le dernier à disparaître chez les animaux en immunisation.

Ce sérum des animaux immunisés, mélangé *in vitro* à de l'urohypotensine, possède des propriétés antitoxiques manifestes.

On injecte à un lapin A, du poids de 2 kilogrammes, 0 gr. 04 d'urohypotensine par kilogramme. La solution d'urohypotensine a été laissée pendant quatre minutes en contact avec 4 c. c. de sérum de cobaye normal.

Un lapin B, du poids de 2 kilogr. 120, reçoit dans les mêmes conditions la même dose d'urohypotensine, soumise pendant quinze minutes à l'action de 4 c. c. de sérum de cobaye immunisé. Enfin, un lapin témoin T (1570), est injecté avec la même dose d'urohypotensine (0 gr. 04 par kilogramme).

De ces trois animaux, seul, le lapin B (sérum de cobaye immunisé) ne présente ni myosis, ni narcose ; aucun symptôme apparent, sauf un peu de raideur dans la marche qui disparaît très vite. L'attitude et l'allure de ce lapin sont tout à fait normales.

Le sérum de cobaye immunisé supprime donc les signes de l'intoxication par l'urohypotensine.

On répète la même expérience sur un lapin normal A' qui reçoit 0 gr. 04 d'urohypotensine, mélangée dix minutes avant avec 4 c. c. de sérum de lapin immunisé par sept injections antérieures d'urohypotensine.

Par rapport à deux lapins normaux ayant reçu, l'un la même dose d'urohypotensine mélangée avec du sérum de lapin normal, l'autre de l'urohypotensine seule, *le premier* A' *résiste bien et ne présente qu'un myosis très léger et très court.*

Conclusion. — 1° On peut donc, par des injections répétées d'urohypotensine, immuniser les animaux ;

2° Le sérum des animaux immunisés, mélangé *in vitro* à la toxine, possède une action antitoxique spécifique manifeste.

On se rendra compte de l'intérêt de ces premiers résultats si l'on songe que, comme nous l'avons montré, les troubles de l'urémie nous

paraissent devoir être attribués, pour la plus grande part, à l'action de l'urohypotensine.

ACTION HÉMOLYTIQUE DE L'UROHYPOTENSINE. — RÉSISTANCE DU SANG DES ANIMAUX IMMUNISÉS A L'HÉMOLYSE.

Comme beaucoup de toxines, l'urohypotensine est douée d'une action hémolytique vis-à-vis du sang d'un animal normal. En revanche, elle en est dépourvue vis-à-vis du sang d'un animal immunisé.

On retire à un lapin normal 1 c. c. de sang, qu'on mélange à 19 c. c. de solution physiologique à 7-5 °/₀₀ (mélange A). On fait de même avec du sang d'un lapin immunisé contre l'urohypotensine par une série d'injections antérieures (mélange B). A chacun de ces mélanges, on ajoute la même quantité d'une solution d'urohypotensine dans l'eau salée physiologique, soit, pour chaque tube, 0 gr. 01 d'urohypotensine.

Les tubes sont abandonnés à la température du laboratoire (18 degrés) pendant une heure; après quoi, on centrifuge pendant un quart d'heure.

Mélange A : le liquide limpide présente une couleur rouge très nette. Il y a hémolyse.

Mélange B : le liquide limpide est absolument incolore. Il n'y a pas hémolyse.

Conclusion. — Le sang des animaux immunisés n'est pas hémolysé par l'urohypotensine, à l'encontre du sang d'animal normal.

INFLUENCE DU NUCLÉINATE DE SOUDE SUR LA RÉSISTANCE DES ANIMAUX A L'INTOXICATION PAR L'UROHYPOTENSINE.

Les effets favorables de la saignée doivent être attribués, au moins en partie, à l'hyperleucocytose post-hémorragique. Il est en effet nécessaire, pour que la saignée produise son action protectrice vis-à-vis de l'injection d'urohypotensine, qu'elle ne la suive pas de trop près. La résistance des animaux est surtout augmentée quand on attend 24 ou 48 heures, c'est-à-dire le moment où la leucocytose est à son maximum.

Nous avons alors recherché l'action de quelques substances leuco-

cytogènes et, en particulier, du nucléinate de soude sur le lapin et le chien.

Les animaux recevaient à trois ou quatre reprises, quelques jours avant l'injection d'urohypotensine, une injection sous-cutanée de 0 gr. 05 de nucléinate de soude. Ces injections étaient pratiquées de deux en deux jours. Dans ces conditions, les effets protecteurs sont manifestes.

Nous avons aussi étudié, au même point de vue, l'effet de l'électrargol, qui passe pour une substance leucocytogène très active; mais les résultats ont été de beaucoup inférieurs à ceux que nous a donnés le nucléinate de soude.

L'action protectrice du nucléinate est due, selon toute probabilité, à la leucocytose consécutive aux injections. Mais il est possible aussi que cette leucocytose ne soit pas le facteur unique et qu'à elle se joigne un effet antitoxique et direct du nucléinate.

UROHYPOTENSINE ET URÉMIE.

L'observation des troubles qui suivent l'injection d'urohypotensine nous a amenés à la conviction que les accidents de l'urémie doivent être considérés, pour la plus grande part, comme le résultat de l'accumulation de cette toxine dans l'organisme. Nous retrouvons, en effet, chez les animaux injectés (chiens, lapins, cobayes), tous les signes cliniques et nécropsiques de l'auto-intoxication urémique.

C'est ce que montre le tableau suivant. En face de chacun des symptômes ou signes, nous avons signalé par une croix (+) son existence et par le signe (—) sa non-existence chez les animaux que nous avons eus en expérience.

SYMPTÔMES ET SIGNES NERVEUX.

Troubles sensoriels	?
Céphalée	?
Vertige	+
Amblyopie, amaurose	?
Myosis	+ +
Narcose	+ +
Coma	+ +
Convulsions	+ +
Contractures	+

Troubles musculaires	+ +
Paralysies	— (Parésie.)
Troubles psychiques	? (Changement de caractère chez certains chiens.)
Prurit	—
Congestion méningo-encéphalique	+ +
Œdème cérébral	+ +
Hypothermie	+ +
Anesthésie	+

APPAREIL RESPIRATOIRE.

Dyspnée	+
Asthme	+ (Spasmes bronchiques.)
Respiration de Cheynes-Stokes	— (Respiration périodique.)
Œdème pulmonaire	+
Congestion pulmonaire	+ +
Apoplexie pulmonaire	+

APPAREIL DIGESTIF.

Sialorrhée	+ +
Anorexie	+
Vomissements	+
Hyperémie gastrique	+
Entérite muco-membraneuse et hémorragique	+ +
Diarrhée	+ +
Entérorragie	+
Congestion du foie	+

APPAREIL RÉNAL.

Polyurie et pollakiurie	+
Albuminurie	+
Cylindres urinaires	+
Hématurie	+
Urobilinurie	+
Œdèmes	+
Congestion des glandes surrénales	+
Amaigrissement, cachexie	+

Ajoutons, pour terminer, que les lésions observées à l'examen microscopique des organes sont les mêmes que celles qu'on constate chez les individus morts d'urémie.

Après avoir caractérisé l'urohypotensine et déterminé son action physiologique, il nous a paru nécessaire de l'individualiser vis-à-vis de

la vaso-dilatine et d'étudier l'influence de certaines conditions chimiques et physiques susceptibles de modifier sa toxicité.

UROHYPOTENSINE ET VASO-DILATINE.

Pepielski a découvert dans les tissus une substance, la vaso-dilatine, dont les phénomènes essentiels consistent, après injection dans le système circulatoire, en la chute de la pression sanguine et en l'incoagulabilité du sang. Cet auteur conclut, à la suite d'expériences sur l'urohypotensine, que l'action hypotensive de cette dernière s'explique par un phénomène d'hémolyse qui met en liberté de la vaso-dilatine. Telle est son interprétation, que nous avons soumise à un contrôle expérimental en observant la coagulation sur une série de chiens et de lapins auxquels nous injections de l'urohypotensine.

Expérience. — Chien mâle, 6 k. 300. Injection intra-veineuse de 10 centigrammes de chloralose par kilogramme.

Du sang recueilli avant l'injection d'urohypotensine est complètement coagulé au bout de huit minutes et demie.

On injecte par la saphène 0 gr. 025 d'urohypotensine par kilogramme. Une minute après l'injection, on recueille du sang par la carotide. Le sang ne coule que goutte à goutte. Il est complètement coagulé en trois minutes et demie. Nouvelle prise, trois minutes après l'injection; coagulation en six minutes. Nouvelle prise, six minutes après l'injection; coagulation en quatre minutes. Vingt-trois minutes après l'injection, le sang coule avec plus de force et la pression se relève manifestement. Le sang se coagule en trois minutes.

Tous les caillots sont fermes et compacts. Mais quelques heures après, le sang recueilli pendant la chute de pression commence à se ramollir; le lendemain, il est complètement liquide.

En résumé, pas de retard dans la coagulation; mais, pour *les lots pris pendant la phase d'hypotension*, fibrinolyse active qui entraîne la fluidification.

L'expérience a donné le même résultat sur deux autres chiens, l'un anesthésié par le chloroforme, l'autre non anesthésié.

Chez le lapin, les résultats sont absolument nets. *Nous n'avons*

jamais observé l'incoagulabilité du sang après injection d'urohypotensine (dose moyenne, 3 centigrammes par kilogramme). Bien plus, *la coagulation est manifestement accélérée* sous l'action de l'urohypotensine.

Enfin, *le sérum est absolument incolore et ne présente pas trace d'hémolyse.*

En présence de ces résultats, on ne saurait accepter les conclusions de Popielski avec le caractère de généralité qu'il leur donne. L'urohypotensine demeure bien un puissant agent hypotenseur et la baisse de pression qu'elle détermine est due à son action propre et nullement à la formation de vaso-dilatine.

INFLUENCE DE L'OXYDATION SUR LA TOXICITÉ DE L'UROHYPOTENSINE.

On est tout naturellement enclin à penser que l'oxydation des toxines doit diminuer, sinon supprimer leur action. C'est ce que nous pensions pour l'urohypotensine. L'expérience nous a montré que notre induction était tout à fait erronée.

Si, en effet, on soumet l'urohypotensine à l'action de quelques substances oxydantes, non seulement sa toxicité n'est pas abolie, mais, au contraire, elle est considérablement accrue et modifiée quant à sa symptomatologie.

Après avoir établi par de nombreux essais que la dose de o gr. o3 par kilogramme de lapin n'est jamais mortelle et n'entraîne que des troubles passagers, nous avons fait agir sur l'urohypotensine des oxydants tels que le permanganate, le persulfate et le chlorate de sodium. Nous nous sommes servis surtout de ce dernier sel, autant parce que son action oxydante est moins brutale et plus constante qu'en raison de sa toxicité nulle, même à des doses bien supérieures à celles que nous avons employées.

L'oxydation se faisait à 40-45° pendant deux à trois heures. Naturellement une solution d'urohypotensine, sans addition d'oxydant, était placée dans les mêmes conditions comme témoin.

La quantité de chlorate de sodium ajoutée à la solution d'urohypo-

tensine était égale au poids d'urohypotensine brute (matière organique et cendres) employée.

Or, une telle solution ainsi oxydée, administrée par voie veineuse au lapin, à la dose de 0 gr. 03 d'urohypotensine par kilogramme, entraîne une mort presque immédiate. L'animal passe par une courte phase d'excitation et de dyspnée, puis la respiration se suspend et il meurt en proie à de violentes convulsions.

L'oxydation opère donc dans les solutions d'urohypotensine une transformation qui donne naissance à des substances très toxiques sur la nature desquelles il est difficile de se prononcer exactement pour le moment. Nous pensons cependant qu'il se forme ainsi des nitriles.

D'une part, en effet, on sait que de tels corps peuvent prendre naissance au cours de l'oxydation ménagée des matières protéiques; d'autre part, nous avons constaté que les agents qui possèdent une action antitoxique vis-à-vis de certains nitriles exercent cette même protection contre l'urohypotensine oxydée.

C'est ainsi que l'hyposulfite de sodium, dont l'action antitoxique à ce point de vue a été établie par Heymans et Masoin (1898), administré préalablement aux lapins, les empêche de succomber à l'injection intra-veineuse d'urohypotensine oxydée. L'alcool et les anesthésiques volatils (éther), donnés également préventivement, possèdent la même propriété.

Il est donc permis de penser que l'oxydation de l'urohypotensine, dans les conditions où nous sommes placés, donne naissance à des nitriles doués d'une forte toxicité.

INFLUENCE DE L'OXYDATION ET DU CHAUFFAGE SUR LA TOXICITÉ DE L'UROHYPOTENSINE.

Sans nous prononcer d'une façon définitive sur la nature des poisons formés par l'oxydation de l'urohypotensine (probablement des nitriles), nous pouvons dire que leur action n'est nullement atténuée par la chaleur. On peut maintenir à 100° et même à 110-115° pendant un quart d'heure les solutions préalablement oxydées, sans que

leur toxicité soit altérée. De même, les substances toxiques ne sont pas retenues par le noir animal, à l'inverse de l'urohypotensine.

Mais nous avons de plus constaté que la présence des substances oxydantes n'est pas nécessaire à la formation de poisons convulsivants. Il suffit de maintenir pendant vingt-heures environ, à une température de 45°, une solution d'urohypotensine, pour la doter d'une toxicité égale à celle qui se manifeste dans les solutions soumises à l'oxydation pendant trois ou quatre heures. La toxicité croît avec la durée du séjour à l'étuve, jusqu'à un maximum qui se produit au bout de quarante-huit heures. Un plus long séjour dans l'étuve ne l'augmente ni ne la diminue.

Les substances toxiques ainsi formées sont de même nature que celles qui se produisent avec l'urohypotensine oxydée. Comme ces dernières, elles résistent aux hautes températures et ne sont pas fixées par le charbon.

De même, leur action sur l'animal est neutralisée par une injection intra-veineuse préalable d'hyposulfite de sodium.

Il est donc permis de penser que, dans ces solutions pures d'urohypotensine maintenues à 45°, c'est également par oxydation que prennent naissance les poisons convulsivants. Seulement, en l'absence d'agents oxydants chimiquement définis, leur élaboration exige une plus grande durée.

INFLUENCE D'UNE ALIMENTATION RICHE EN OXALATES SUR LA SENSIBILITÉ DES LAPINS A L'UROHYPOTENSINE.

La nature du régime alimentaire a une grande influence sur la sensibilité des lapins à l'urohypotensine.

Nous avons constaté que des lapins nourris avec des betteraves et du son présentent une résistance bien plus faible à l'urohypotensine que leurs congénères nourris aux choux et au son. Alors que ces derniers présentent des troubles relativement légers après une injection intra-veineuse d'une dose de 0 gr. 04 d'urohypotensine (calculé en matière organique), les lapins soumis au régime des betteraves, des épinards ou d'oseille, c'est-à-dire à un régime riche en oxalates, sont

bien plus malades ou succombent après l'administration d'une dose équivalente.

Dans ces conditions, il semble bien qu'on doive attribuer à l'acide oxalique cette moindre résistance des lapins alimentés avec des betteraves. Cette vue est confirmée par l'action qu'exerce l'oxalate de soude à petite dose sur la toxicité de l'urohypotensine.

Il suffit, en effet, d'ajouter à la solution d'urohypotensine, de l'oxalate neutre de soude dans la proportion de o gr. o25 à o gr. o35 par kilogramme pour déterminer la mort. Avec des doses de o gr. o35, les animaux meurent presque instantanément dans un accès de convulsions. Avec des doses plus faibles, la mort est moins rapide; enfin, avec des doses d'oxalate inférieures à o gr. o25 par kilogramme, les animaux peuvent survivre.

Or, l'oxalate de soude pur n'entraîne la mort qu'à la dose de o gr. 10 par kilogramme.

Comment agit l'oxalate, soit ajouté à l'état de sel, soit contenu dans les aliments? Probablement par décalcification du système nerveux? Si, en effet, on fait précéder l'injection d'urohypotensine d'une injection sous-cutanée ou intra-veineuse d'un sel de calcium, glycéro-phosphate ou chlorure, les animaux résistent. Il semble donc que l'acide oxalique fourni par la ration alimentaire ou ajouté à l'état d'oxalate de soude à l'urohypotensine, en déterminant une décalcification du système nerveux, entraîne une sensibilité beaucoup plus grande de ce dernier à l'action de l'urohypotensine.

III.

ANAPHYLAXIE ET UROHYPOTENSINE. — MÉCANISME DE L'ANAPHYLAXIE

(en collaboration avec M. J.-E. Abelous).

1. **Anaphylaxie pour l'urohypotensine.** — *Soc. de biologie*, 1909.
2. **Augmentation de la sensibilité des animaux à l'urohypotensine par l'injection préalable ou le mélange à cette toxine de l'extrait de cerveau d'un animal tué par l'urohypotensine** (anaphylaxie primitive immédiate). — *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1910.

3. **Affinité de l'urohypotenaine pour la substance cérébrale; le cerveau comme source principale de la substance anaphylactigène.** — *Soc. de biologie*, 1910.
4. **Sur le mécanisme de l'anaphylaxie.** — *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1912.

ANAPHYLAXIE POUR L'UROHYPOTENSINE.

On injecte à un lapin de 1.670 grammes 5 centigrammes d'urobypotensine par voie intra-veineuse. Les troubles présentés par l'animal sont légers. Les jours qui suivent, sa santé reste parfaite. Seize jours après, il pèse 1.680 grammes.

On lui injecte alors une dose de 5 centigrammes d'urohypotensine. Les troubles apparaissent instantanément et s'accentuent de plus en plus jusqu'à engendrer la mort une heure après l'injection.

Il nous paraît qu'il y a là un cas d'anaphylaxie manifeste. La dose de 5 centigrammes d'urohypotensine est en effet absolument insuffisante pour produire de tels résultats chez un lapin normal.

Chez le chien, nous avons pu également observer de l'anaphylaxie. Depuis ces premières expériences, d'ailleurs, nous avons renouvelé plusieurs fois ces constatations.

AFFINITÉ DE L'UROHYPOTENSINE POUR LA SUBSTANCE CÉRÉBRALE ; LE CERVEAU COMME SOURCE PRINCIPALE DE LA SUBSTANCE ANAPHYLACTIGÈNE.

En étudiant l'action des extraits des divers organes d'animaux morts à la suite d'injection d'urohypotensine sur la toxicité de l'urobypotensine, nous avons constaté que non seulement ces extraits n'exercent pas d'action antitoxique, mais même que certains d'entre eux, l'extrait de cerveau en particulier, rendent les animaux plus sensibles à l'action de la toxine.

Nous avons ensuite démontré que la substance cérébrale possède une affinité spéciale pour l'urohypotensine qu'elle retient et fixe comme la toxine tétanique.

D'autre part, vingt minutes après l'injection intra-veineuse d'extrait de cerveau d'un lapin ayant reçu une injection carotidienne (bout pé-

riphérique) d'urohypotensine, à un lapin auquel on injecte une dose d'urohypotensine manifestement insuffisante pour amener la mort, des troubles très graves se produisent, aboutissant à des convulsions et à la mort quarante minutes après.

C'est là un cas d'anaphylaxie primitive immédiate très net.

Une même dose d'urohypotensine, injectée à d'autres lapins ayant reçu des injections d'extrait de rein, d'extrait de muscle, d'extrait de foie, de sérum, ne produit pas d'effet appréciable.

On peut donc penser : 1° que le cerveau seul retient et fixe l'urohypotensine en nature; 2° que le cerveau élabore et contient plus de toxogénine ou substance anaphylactigène que le sérum et les autres organes. De plus, ces faits sont en harmonie avec ceux que M. Ch. Richet a déjà signalés à la Société de biologie en avril 1910.

SUR LE MÉCANISME DE L'ANAPHYLAXIE.

D'après M. Ch. Richet, *le choc anaphylactique* résulterait de la formation dans l'organisme d'un poison nouveau, l'apotoxine, résultant lui-même de la combinaison de l'antigène reinjecté avec une substance particulière, la toxogénine, engendrée par une réaction de l'organisme à la suite de l'injection préparante.

Les expériences suivantes semblent devoir apporter quelque lumière dans la question encore si obscure de l'origine de la toxogénine et du choc anaphylactique.

I. *Influence de la section d'un nerf sciatique ou d'une hémisection de la moelle sur la sensibilité des lapins à l'urohypotensine.* — Des lapins ayant subi depuis quelques jours la section d'un sciatique sont tués par une dose d'urohypotensine qui ne détermine que des troubles passagers chez un animal normal. Les lapins meurent avec tous les symptômes du choc anaphylactique et la mort est d'autant plus rapide que la dégénérescence du nerf sectionné est plus avancée.

On obtient les mêmes effets par une hémisection médullaire, au niveau du tiers inférieur. Par contre, l'injection d'urohypotensine, avant que la dégénérescence se soit produite, ne détermine que des troubles passagers.

II. *Injection d'extrait aqueux de substance nerveuse dégénérée et d'urohypotensine.* — L'injection de cet extrait, sans addition d'urohypotensine, ne détermine pas la mort. Mais si on injecte, en même temps que de l'extrait de moelle dégénérée (12 jours après l'hémisection), une dose d'urohypotensine non mortelle pour un lapin normal, la mort survient très rapidement avec les symptômes du choc anaphylactique. La mort est d'autant plus rapide et les symptômes d'autant plus dramatiques que la dégénérescence est plus avancée.

III. *Toxicité de la substance nerveuse des lapins tués par injection d'un extrait de moelle dégénérée, additionnée d'urohypotensine.* — L'extrait de la moelle d'un lapin mort dans les conditions sus-énoncées détermine la mort très rapide d'un lapin normal avec les signes du choc anaphylactique.

Interprétation. — Nous pensons qu'au cours de la dégénérescence de la substance nerveuse, il se produit des substances toxiques (toxogénine), et que leur combinaison avec l'urohypotensine (antigène) a comme conséquence la formation de l'apotoxine.

On pourrait donc considérer la toxogénine comme un produit du métabolisme de la substance nerveuse altérée par une première injection d'antigène. L'action de l'antigène sur les éléments nerveux, pour si peu apparente qu'elle puisse être, doit entraîner un trouble de leur métabolisme dont le résultat serait la formation de la toxogénine.

Son apparition traduirait une dégénérescence plus ou moins profonde des éléments nerveux.

CHAPITRE III.

PHARMACODYNAMIE.

SECTION I. — CHIMISME RESPIRATOIRE.

Action de la morphine sur les échanges respiratoires du chien (en collaboration avec M. R. DE FURSAC). — *Soc. de biol.*, 1898.

Les échanges respiratoires sont susceptibles de présenter des modifications importantes sous l'influence de diverses substances toxiques, ainsi que MM. Ch. Richet et Hanriot l'ont démontré sur l'homme, avec la glycérine, la quinine et la morphine.

Dans un même ordre d'idées, nous avons voulu connaître l'influence immédiate de la morphine sur les échanges respiratoires, en opérant sur des chiens dont le chimisme respiratoire normal avait été préalablement étudié. On leur injectait alors sous la peau 1 ou 2 centigrammes de morphine par kilogramme. Un quart d'heure après, ils étaient placés dans l'appareil de MM. Hanriot et Ch. Richet. Après deux heures d'expérience, on dosait les gaz sur une quantité moyenne de 250 litres d'air.

Les résultats obtenus sont absolument analogues à ceux que M. Ch. Richet a publiés sur l'action du chloral. Voici les moyennes de nos expériences :

	Poids moyen.	CO^2 par kilogramme et par heure.	Q. R.
Chiens.....	4 kilogr.	1 gr. 25.	0 gr. 75.
		Après injection de 0 c. 015 de chlorhydrate de morphine par kilogramme :	
		0 gr. 632.	0 gr. 77.

Il nous paraît donc que la morphine, comme le chloral, modifie les échanges respiratoires en les diminuant de 50 °/₀.

Section II. — MÉTAUX ALCALINO-TERREUX ET MAGNÉSIENS.

Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium (en collaboration avec M. J. Aloy) — *Arch. internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, pp. 399-413; 1902.

L'étude de la toxicologie des métaux remonte au travail de Rabuteau (1867), qui formula pour la première fois une loi de proportionnalité entre la toxicité des métaux et leur poids atomique. Depuis lors, beaucoup d'autres expérimentateurs ont cherché soit la toxicité d'un métal en particulier, soit d'un groupe de métaux, mais dans des conditions de technique si différentes qu'il est difficile de comparer ces recherches les unes avec les autres.

M. Ch. Richet est le seul auteur qui, à notre connaissance, ait traité la question à un point de vue général dans ses recherches consacrées à la toxicologie des métaux alcalins. C'est de son travail que nous nous sommes inspirés pour poursuivre cette étude que nous avons étendue aux métaux usuels.

Technique. — Notre réactif, à l'exemple de M. Ch. Richet, a été un être mono-cellulaire, appartenant au groupe des ferments lactiques. Nous avons d'abord isolé une espèce que nous avons caractérisée par l'examen microscopique et par les diverses modalités de son développement sur la série des milieux de culture habituels. Nous avons toujours opéré avec ce même ferment conservé par cultures successives sur bouillon.

La méthode générale consiste à faire fermenter du lait toujours avec le même bacille, en ajoutant aux différents échantillons des quantités variables de sels. Pour la plus grande exactitude possible, pour avoir des expériences parfaitement comparables, nous opérions avec du lait toujours de même provenance et des matras de même forme, maintenus à l'étuve pendant le même temps.

L'acidité du lait était dosée avec une solution décinormale de soude, en prenant comme indicateur coloré la phtaléine du phénol à 1 gr. pour 60 c. c. d'alcool. Les dosages étaient toujours faits à la même température.

RÉSULTATS : MARCHE GÉNÉRALE DE LA FERMENTATION LACTIQUE EN PRÉSENCE DES MÉTAUX Ca., Ba., Str., Mg.

Quant on fait fermenter du lait en présence des métaux précédents, l'acidité du liquide mesurée après 24 heures varie d'une façon assez régulière et peut être représentée par une courbe schématique, qui permet de distinguer des *doses favorisantes*, des *doses ralentisantes*, des *doses empêchantes* et des *doses toxiques* correspondant aux valeurs du tableau suivant :

Métaux.	Doses favorisantes.	Doses ralentissantes.	Doses empêchantes.	Doses toxiques.
Ca.......	0 à 2,5 gr.	2,5 à 12 gr.	12 à 14 gr.	25 à 30 gr.
Ba.......	0 à 6	6 à 24	24 à 26	70 à 80
Str.......	0 à 7	7 à 35	35 à 40	60 à 65
Mg.......	0 à 6	6 à 30	30 à 35	40 à 50

En ce qui concerne les doses favorisantes, nous discutons expérimentalement la valeur des diverses conditions dont elles peuvent dépendre et nous en arrivons à conclure à l'existence de *doses indifférentes*, par ce fait que l'addition au lait des doses favorisantes trouvées précédemment augmente l'acidité du liquide en dehors de toute intervention microbienne, par un phénomène de double décomposition.

SECTION III. — CHLORATE DE SODIUM ET APPAREIL CIRCULATOIRE.

Recherches sur l'action du chlorate de sodium sur la circulation (en collaboration avec M. J.-E. ABELOUS). — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, pp. 430-441 ; 1908.

L'action des chlorates sur la circulation n'a pas fait l'objet d'une étude systématique. Les travaux principaux sur les propriétés pharma-

codynamiques de ces sels renferment même, à ce sujet, des contradictions absolues. D'ailleurs, leur action a toujours été interprétée comme

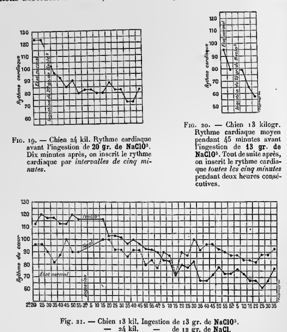


Fig. 19. — Chien 24 kil. Rythme cardiaque avant l'ingestion de **20 gr. de** $\mathbf{NaClO^3}$. Dix minutes après, on inscrit le rythme cardiaque par *intervalles de cinq minutes*.

Fig. 20. — Chien 13 kilogr. Rythme cardiaque moyen pendant 45 minutes avant l'ingestion de **13 gr. de** $\mathbf{NaClO^3}$. Tout de suite après, on inscrit le rythme cardiaque *toutes les cinq minutes* pendant deux heures consécutives.

Fig. 21. — Chien 13 kil. Ingestion de 13 gr. de $\mathbf{NaClO^3}$.
— 24 kil. — de 12 gr. de **NaCl**.

L'ingestion de NaCl est sans effet sur le rythme cardiaque.
L'ingestion de $NaClO^3$ produit un ralentissement.

le résultat d'altérations du liquide sanguin. Et on a tenté de tout ramener à la présence de méthémoglobine dans le sang.

L'influence exercée par les chlorates alcalins sur le pouvoir oxydant des extraits organiques nous a amenés à entreprendre une étude systématique de la pharmacodynamie de ces sels.

Toxicité. — Les chiffres donnés par la plupart des auteurs se rattachent à l'intoxication par le chlorate de potasse. Ils sont éminemment variables et il est bien difficile d'en dégager, pour l'homme tout au moins, la dose mortelle.

Sur l'animal, les travaux de Marchand établissent que la dose toxique mortelle est de 1 gr. 20 par kilogr. environ.

Ce chiffre concorde avec la plupart de nos expériences, au cours desquelles nous avons toujours pu, à peu près impunément, injecter une dose égale en grammes au poids de nos animaux. Au delà, la mort survenait, soit immédiatement, soit 24 ou 48 heures après. Nous avons également, comme Marchand, remarqué l'influence de la vitesse d'injection sur la toxicité du chlorate. Dans le cas d'une injection rapide, les phénomènes toxiques apparaissent plus tôt et la dose mortelle est moins élevée.

Toutes nos recherches ont été faites sur le chien, en nous plaçant dans des conditions différentes au point de vue de l'introduction de la substance active dans l'organisme.

Nous avons institué une première série de recherches sur les effets produits par l'ingestion gastrique. Puis, nous avons eu recours à la voie sous-cutanée et à l'injection intra-veineuse.

Ingestion de chlorate de sodium. — En éliminant les diverses causes d'erreurs inhérentes aux conditions mêmes de l'observation, nos courbes établissent que le chlorate de soude ingéré à la dose moyenne de 1 gr. par kilogr. provoque un ralentissement important du rythme cardiaque (*fig. 19, 20, 21*).

Injection sous-cutanée. — On constate les mêmes effets que ceux produits par l'ingestion.

Injection intra-veineuse :

a) *Effets sur la pression.* — La pression sanguine ne subit pas de modification sensible. Quelle que soit la dose de $NaClO^3$ injecté, qu'il s'agisse d'une injection lente ou rapide, la tension sanguine n'est jamais diminuée. D'habitude, on observe, quelques instants après l'injection, une augmentation légère, mais durable.

b) *Effets sur le cœur.* — Le rythme cardiaque diminue de fréquence et l'amplitude des systoles augmente considérablement, comme il est

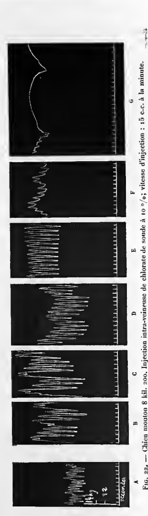


Fig. 22. — Chien mouton 8 kil. 200. Injection intra-veineuse de chlorate de soude à 10 %; vitesse d'injection : 15 c.c. à la minute. Morphine : 0 gr. 02. Chloroforme.

A. Pression normale avant l'injection.
B. 5 minutes après le début de l'injection.
C. 7 — — — —
D. 24 — — — —
E. 44 — — — —
F. 62 — — — —
G. Pression enregistrée immédiatement après la double vagotomie, soit 75 minutes après le début de l'injection. A ce moment, le chien a reçu 13 gr. de $NaClO^3$.

facile de s'en rendre compte sur la figure 22.

Mécanisme de l'action cardiaque. — Cette action modératrice du cœur résulte d'une influence nerveuse, comme on peut le démontrer par la double section anatomique et physiologique des pneumogastriques.

A un chien de 8 kilogrammes ayant reçu une injection de 12 grammes de chlorate sans qu'un signe grave d'intoxication se produise, et présentant un ralentissement cardiaque très marqué, on sectionne un pneumogastrique. Le cœur s'accélère aussitôt. On sectionne le second vague et l'accélération devient très grande, en même temps que l'amplitude des systoles faiblit (*fig. 22*).

L'animal est alors sacrifié. On a noté de fréquents borborygmes et dans l'estomac (l'animal étant à jeun depuis 24 heures) on a recueilli 5 à 6 c. c. d'un suc fortement acide.

Cette expérience semble donc indiquer que le chlorate agit sur le noyau bulbaire du vague en excitant sa tonicité. On pourrait aussi attribuer à cette action sur le noyau de la dixième paire les contractions

intestinales (borborygmes) et la sécrétion du suc gastrique obtenu. Le chlorate serait donc un excitant du vague.

Section IV. — SELS DE MAGNÉSIUM ET SYSTÈME NERVEUX.

Les sels de magnésium et le système nerveux moteur périphérique. — *Soc. de biologie*, 1907.
Idem. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, pp. 611-619; 1907.

D'après les recherches de Meltzer et Auer, les composés magnésiens devraient être considérés comme des anesthésiques généraux. Ces auteurs en préconisent même l'application clinique d'après une technique analogue à celle de la rachi-cocaïnisation. Et de fait, cette méthode a été parfois employée.

Les conclusions des auteurs américains furent combattues par Wiki. Cet auteur, s'appuyant sur des expériences de Binet, mit en lumière l'action périphérique de sels de magnésium. Antérieurement à Binet, ainsi que nous le rappelons, Jolyet et Cahours avaient parlé pour la première fois, en 1869, de l'action curarisante des sels de magnésium. D'après Wiki également, le fait n'est pas douteux; mais à l'encontre du curare, les composés magnésiens n'atteignent le phrénique qu'en dernier lieu. Dès lors, un animal magnésié continue de respirer et les phénomènes moteurs disparaissent.

Telle est pour lui l'interprétation de l'action pharmacodynamique des sels de magnésiun. Il nous a paru digne d'intérêt d'étudier de nouveau cette action en portant notre investigation sur les effets de l'intoxication magnésienne vis-à-vis du système neuro-musculaire périphérique. Pour cela nous avons eu recours à la méthode graphique. La méthode employée est celle de Pflüger, Kronecker, Fünke, etc..., et consiste à inscrire, par rapport à la courbe ergographique normale, les modifications imprimées, par l'intoxication, à l'excitabilité nerveuse ou musculaire. Comme terme de comparaison, nous choisissons la courbe de la fatigue d'un muscle ou d'un groupe musculaire, pris toujours dans les mêmes conditions.

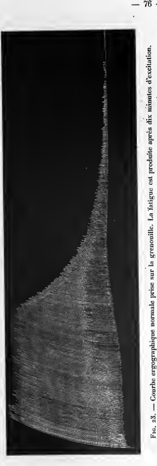


Fig. 23. — Courbe ergographique normale prise sur la grenouille. La fatigue est produite après dix minutes d'excitation.

La première observation qui se dégage de nos expériences c'est que la courbe ergographique des animaux magnésiés (grenouilles) présente des irrégularités susceptibles d'apparaître à diverses périodes de la fatigue (*fig. 23* et *24*).

Ces irrégularités sont constantes, périodiques, mais non rythmiques.

Nous montrons que ces irrégularités ne peuvent être confondues avec les oscillations périodiques décrites par Funke (1874) et d'autres; qu'elles ne sont pas davantage liées à des modalités différentes de l'excitation électrique (Joteyko). On doit, en réalité, les considérer comme l'expression des variations physiologiques du système neuromusculaire, dont certaines se manifestent sous forme de phénomènes bien connus : *phénomène de l'escalier* (Bowditch), *d'addition latente de secousses* (Tiegel), *lignes ondulées* (Funke), etc.

La plupart des poisons curarisants agissent de la même façon en produisant des irrégularités analogues. Mosso l'a bien observé. D'autre part, Mlle Joteyko a constaté que ce signe

était lié à une intoxication nerveuse, puisque dans le cas d'une injection d'une forte dose de strychnine, qui agit dans ce cas à la façon du curare, l'excitation du muscle donne une courbe de fatigue normale, alors que l'excitation indirecte est inefficace.



Fig. 24. — Courbe ergographique (*début*) d'une grenouille *magnésiée*.

Dès lors, l'analyse ergographique permet de mettre en relief cette action curarisante des sels de magnésium.

Conclusions. — Nos expériences nous ont permis de conclure, avec Jolyet et Cahours, Binet, Wiki, que les sels de magnésium agissent sur le système nerveux moteur périphérique, à la manière du curare. Les modifications de la courbe ergographique donnent la mesure de cette intoxication qui aboutit progressivement à la paralysie complète des plaques motrices terminales.

SECTION V. — MÉTHYLAMINES.

Action physiologique des méthylamines (en collaboration avec M. J.-E. ABELOUS). — *Soc. de biologie*, 1909.

L'étude des méthylamines n'a pas été entreprise jusqu'ici d'une façon systématique et les résultats obtenus en particulier par Selige et Formanek exigeaient des conditions d'expérience plus rigoureuses que celles qu'ils ont faites.

Nous avons jugé indispensable, dans ces recherches, de tenir compte du mode de préparation des animaux, en suivant une règle uniforme. Nous avons toujours opéré sur des chiens chloralosés ou chloralosés et atropinisés. D'autre part, nous n'avons employé que des doses équimoléculaires des trois méthylamines provenant de la maison Kalbaum et utilisées sous forme de chlorydrate.

Nos résultats peuvent être divisés en deux groupes.

PREMIÈRE SÉRIE : Animaux chloralosés (*doses équimoléculaires injectées par kilogr : triméthylamine, 1 centigr.; diméthylamine, 1 centigr. 3; monomethylamine, 1 centigr. 9*).

A dose équimoléculaire avec la triméthylamine, la monométhylamine détermine une baisse de pression très légère et passagère, sans la moindre modification respiratoire. Dans les mêmes conditions, la diméthylamine produit une baisse de pression un peu plus forte, mais fugace. La triméthylamine, au contraire, élève la pression. En même temps elle détermine une violente excitation respiratoire. Quelquefois, on observe une baisse de pression passagère, due à l'excitation des noyaux modérateurs cardiaques.

DEUXIÈME SÉRIE : Animaux atropinisés et chloralosés (*mêmes doses équimoléculaires que plus haut*). — Les effets de la mono et de la diméthylamine restent les mêmes, tandis que les triméthylamines provoquent les effets respiratoires habituels, c'est-à-dire une série de mouvements thoraciques de très grande amplitude, en même temps qu'une élévation considérable et prolongée de la pression sanguine.

Ainsi, seule, la triméthylamine élève la pression. La mono et la diméthylamine l'abaisseraient plutôt. De plus, les effets respiratoires de la triméthylamine par rapport à ceux produits par la mono et la diméthylamine sont plus intenses et d'une plus grande durée.

Il suffit donc du groupement CH^3 en plus ou en moins pour obtenir des effets très différents.

Section VI. — DESTRUCTION DE L'ALCOOL DANS L'ORGANISME.

Destruction et élimination de l'alcool éthylique dans l'organisme animal (en collaboration avec MM. J.-E. Abelous et H. Ribaut). — *Société de biologie*, pp. 420-422; 1903.

On sait, depuis les travaux de Binz, Böllander, Strassmann, etc., qu'une partie de l'alcool ingéré est éliminé en nature au niveau des reins et des poumons. Le reste — 90 °/₀ pour Strassmann, 95 °/₀ pour Böllander — est détruit.

Nous avons, de notre côté, abordé l'étude de la destruction de l'alcool dans l'organisme et de son mécanisme. Notre premier soin a été de rechercher la quotité de sa destruction, en nous plaçant dans des conditions d'expérience plus rigoureuses que celles de nos prédécesseurs. Nous ne nous sommes pas bornés à recueillir et à doser l'alcool éliminé par les émonctoires (reins et poumons), mais nous avons de plus déterminé la quantité restant encore dans le corps de l'animal.

Nous avons opéré, sur des animaux à sang chaud et à sang froid (cobaye et grenouille), en dosant l'alcool par la méthode de Nicloux.

I. — Expériences sur le cobaye (*l'alcool était injecté dans le péritoine en solution à 10 ou 20 °/₀*).

Voici le résumé de quelques-unes de nos expériences :

Nos	Quantité totale d'alcool injecté.	Quantité par kilogr. d'animal.	Durée de l'expérience.	Alcool éliminé.	Alcool retrouvé dans le corps.
I	1 cm³ »	3 cm³ 01	8 heures.	0,13	0 »
II	1 — »	2 — »	8 —	0,13	0,04
III	0 — 50	1 — »	7 —	0,025	0,025

II. — Expériences sur la grenouille (*l'alcool était injecté à 1/5*).

Nos	Quantité totale d'alcool injecté.	Quantité par kilogramme.	Durée de l'expérience.	Alcool retrouvé.
I	0 cm³ »	50 cm³ »	2 jours.	0,94
II	1 — »	21 — »	4 —	0,91
III	0 — 25	3 — 5	7 —	0 »
IV	0 — 25	3 — »	7 —	0 »

Conclusion générale. — L'alcool injecté se détruit dans sa presque totalité, ainsi que l'ont établi antérieurement à nous les auteurs cités.

Cette destruction, ou mieux sa rapidité, est fonction de diverses conditions parmi lesquelles il faut citer en première ligne la dose du poison injecté et le temps.

CHAPITRE IV.

HISTO-PHYSIOLOGIE ET EMBRYOLOGIE.

SECTION I. — CAPSULES SURRÉNALES.

Sur les modifications produites dans la structure des capsules surrénales par la tétanisation musculaire (en collaboration avec M. BONNE). — *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1903.

On sait actuellement que la surrénale verse dans le sang une substance destinée à neutraliser les produits de déchet de la contraction musculaire. On a étudié, d'autre part, soit au moyen de la pilocarpine, soit au cours de certains états physiologiques (gestation[1]), les modifications structurales qui traduisent l'activité de cette glande : elles sont essentiellement comparables à celles que présentent les glandes à débit externe, chez lesquelles, d'ailleurs, le processus est plus facile à suivre, car il est le plus souvent univoque et plus susceptible d'être modifié par l'experimentateur. Il était intéressant, en s'appuyant sur ces faits connus, de chercher si la fatigue musculaire provoque dans la surrénale des changements de même nature. Telle est la question qu'ont abordée MM. Bernard et Bigart[2] et que nous avons de notre côté essayé de résoudre par une série d'expériences conçues d'une façon différente.

La surrénale présente, au point de vue histologique, des différences individuelles profondes beaucoup plus étendues que les variations ma-

1. Guieysse, *Journal de l'anatomie*, 1901.
2. *Société de biologie*, séance du 6 décembre 1902.

croscopiques et qui portent justement sur les détails de structure que l'on rattache au processus de sécrétion. En outre, celui-ci diffère pour chacune des zones de la substance corticale; il imprime aux éléments constitutifs de ces dernières des aspects dissemblables, dont l'interprétation est d'autant plus délicate que les transitions d'une courbe à l'autre sont essentiellement graduelles. Enfin, l'influence que les contractions musculaires de l'animal vivant exercent sur la surrénale est forcément continue; expérimentalement, elle ne peut être qu'exagérée, et dans de certaines limites, par l'augmentation de la force et de la fréquence de ces contractions.

Il était donc nécessaire d'avoir pour chaque expérience un élément de comparaison qui permît d'éliminer le plus possible ces diverses causes d'erreur : il fallait pouvoir se reporter, pour chaque détail de structure, à une surrénale qui, jusqu'au moment de la tétanisation, eût été placée dans les mêmes conditions que celle qui allait être soumise à l'action de la fatigue musculaire; le plus simple était donc de pratiquer une décapsulation unilatérale, immédiatement avant la tétanisation, et de donner à celle-ci une durée assez longue pour produire une différence nette entre les deux glandes du même animal. En l'absence d'un point de comparaison, rien n'empêche de rapporter à l'épuisement musculaire tous les signes histologiques d'activité que présente la surrénale : une telle conclusion peut se trouver exacte, mais comme rien ne prouve actuellement que la sécrétion de la surrénale ne dépende que de l'activité du système musculaire, le seul moyen de faire le départ exact des modifications structurales qui dépendent de cette activité est de se mettre dans des conditions telles que celle-ci soit seule à varier.

Il fallait, d'autre part, donner à chaque expérience une durée assez courte pour éviter que des modifications histologiques relevant de l'hypertrophie compensatrice ne vinssent compliquer nos résultats et en rendre l'interprétation plus difficile.

Technique. — Nos expériences ont été faites sur le cobaye dont les capsules relativement volumineuses sont d'une ablation facile; en outre, leur structure et leurs modifications fonctionnelles sont mieux connues que pour la plupart des autres animaux de laboratoire, grâce aux nombreux travaux dont elles ont été l'objet.

On commence par enlever, par la voie lombaire, une des surrénales. Dès que l'animal est remis du traumatisme, d'ailleurs peu considérable avec le procédé employé, on pratique la tétanisation des muscles du train postérieur : une électrode est introduite dans la région lombaire, l'autre traverse les deux tarses ; on emploie un courant induit d'intensité croissante et l'on poursuit la faradisation jusqu'au moment où les muscles ne réagissent plus et où l'animal ne peut plus exécuter aucun mouvement volontaire de son arrière-train : on le sacrifie alors et on enlève la deuxième capsule.

La durée de chaque séance a été très variable : deux de nos cobayes, épuisés sans doute par un traumatisme plus considérable, moururent après une heure de faradisation ; chez d'autres, l'expérience put être continuée pendant quatre et cinq heures ; chez d'autres enfin, sa durée n'excéda pas deux à trois heures.

Aussitôt après son ablation, chaque capsule était rapidement examinée au sujet des dimensions relatives des deux zones visibles sur section transversale, puis divisée en fragments de 2 à 3 millimètres d'épaisseur que l'on immergeait dans des liquides fixateurs pour l'examen histologique.

Examen à l'œil nu. — Nous avons soigneusement comparé les deux surrénales de chaque animal, prélevées avant et après la tétanisation, sans remarquer jamais la moindre différence au sujet de la largeur de la zone claire périphérique. Les modifications produites par la tétanisation sont beaucoup trop légères pour se traduire par des différences macroscopiques.

Examen microscopique. — Si l'on compare les surrénales avant et après la tétanisation, on remarque, sur ces dernières, que les vacuoles cellulaires sont nettement plus nombreuses et réparties sur une plus grande étendue de la substance corticale (*fig. 25* et *26*).

Les cellules à vacuoles forment souvent des séries radiées plus ou moins longues, disposition très rare dans les surrénales prélevées avant la tétanisation.

Graisse intra-cellulaire. — Dans les surrénales avant la tétanisation, on ne rencontre dans la couche glomérulaire que des granulations très fines et très clairsemées. Au milieu de ces granulations, de volume

et de configuration à peu près uniformes, on trouve, dans toute l'étendue de la zone fasciculée et surtout dans la périphérie de la couche spongieuse, des *gouttelettes* de graisse beaucoup plus volumineuses.

Dans les *surrénales prélevées après tétanisation*, ces gouttelettes



FIG. 25. — Zone glomérulaire et portion périphérique de la zone spongieuse d'une surrénale prélevée avant tétanisation (Gilson; hématoxyline ferrique, érythrosine. — Chambre claire).



FIG. 26. — Zone glomérulaire et portion périphérique de la zone spongieuse d'une surrénale prélevée après tétanisation. — Augmentation du nombre et du diamètre des vacuoles (Gilson; hématoxyline ferrique, érythrosine. — Chambre claire).

sont plus nombreuses. On en trouve souvent plusieurs dans une même cellule.

Corps sidérophiles. — Bien que certains auteurs, Guyesse en particulier, les aient rapprochés de certains produits de différenciation protoplasmique résultant d'une fonction sécrétoire, nous les mettons sur le compte des manipulations techniques, sans jamais avoir constaté de différence à leur sujet entre les deux surrénales d'un même animal.

ESSAI D'INTERPRÉTATION.

La formation des vacuoles est le premier signe de l'activité sécrétoire, c'est en même temps le plus facile à constater et le moins soumis aux erreurs d'interprétation. Après rupture et évacuation du liquide qu'elle contenait, la cellule revient sur elle-même et garde, jusqu'à ce que son protoplasma soit redevenu spongieux, un aspect caractéristique, mais ce cycle évolutif demande probablement un laps de temps qui dépasse la durée de chacune de nos expériences : c'est à cela, sans doute, que nous devons de n'avoir pas constaté de différence entre les deux capsules au sujet du nombre des cellules contractées, tandis que les vacuoles étaient nettement plus nombreuses après la tétanisation. D'autre part, ces cellules sont assez difficiles à différencier de certains éléments mal fixés pour que le pourcentage en soit délicat et même impossible. Peut-être aurions-nous pu relever à cet égard quelque particularité intéressante en prolongeant la survie de l'animal et en pratiquant pendant un certain temps des séances quotidiennes de tétanisation; mais il fallait avant tout chercher à produire la fatigue musculaire en la dégageant le plus possible de tout autre processus, celui, en particulier, de l'hypertrophie compensatrice dont la part d'influence sur les modifications de la surrénale restante aurait été difficile à apprécier, même avec l'emploi d'animaux témoins.

Il est probable qu'à son issue de la cellule, le liquide passe immédiatement dans les vaisseaux, où il est naturellement aussitôt soustrait à l'investigation histologique : nous n'avons jamais trouvé de traces d'un remaniement récent, dans les espaces intercellulaires, au niveau des lignes de ciment, sans pouvoir en incriminer les manipulations techniques.

CONCLUSIONS.

1° La tétanisation des muscles, prolongée pendant un certain temps, une heure au moins, produit dans la surrénale des modifications histologiques qui traduisent une exagération de son activité sécrétoire normale.

2° L'étendue et le degré de ces modifications de structure ne sont pas en rapport avec la durée de la tétanisation mais paraissent plutôt être en raison inverse de la résistance que l'individu offre à l'épuisement.

3° C'est au niveau de la zone spongieuse et des couches périphériques de la zone fasciculée que les modifications produites par la tétanisation sont les plus profondes : ce sont donc ces deux couches qui répondent les premières à la sollicitation des produits de déchet de la contraction musculaire ; la substance médullaire ne semble prendre aucune part à la neutralisation de ces dernières.

Section II. — LARYNX.

Sur les premiers stades du développement du larynx chez le fœtus humain (en collaboration avec M. A. Soulié). 6 pages, avec une figure dans le texte. — *Comptes rendus de l'Association des anatomistes*, VIIIe session, Bordeaux, avril 1906.

Dans ce travail, qui a porté sur une dizaine d'embryons humains compris entre 3 et 14 millimètres, nous nous sommes proposés d'étudier les stades primordiaux de l'ontogénie du larynx et, en particulier, de fixer les relations qu'il présente, chez l'homme, avec l'appareil branchial. Nos résultats se résument ainsi :

1° L'épiglotte se constitue aux dépens de la partie antérieure des quatrièmes arcs ; on trouve la trace de la duplicité primitive de cet organe sous la forme de deux petites échancrures situées sur la ligne médiane, à la partie supérieure et à la partie inférieure du bourrelet épiglottique chez l'embryon de 6 millimètres. Les relations de l'épiglotte avec les troisièmes arcs sont secondaires.

2° Les bourrelets aryténoïdiens ne dérivent pas des cinquièmes arcs, qui sont rudimentaires ; ils en sont séparés par une poche endodermique également rudimentaire. Ces bourrelets représentent ontogéniquement les bords de la gouttière respiratoire primitive ; s'ils sont phylogéniquement en rapport avec l'appareil branchial, ils ne peuvent répondre qu'à des arcs inférieurs aux cinquièmes.

3° L'extrémité antérieure de chaque bourrelet aryténoïdien s'étend, dans le champ mésobranchial, sous la forme d'une petite saillie interposée à la fente laryngée et à la cinquième poche endodermique ; cette saillie donnera naissance, de chaque côté, au repli ary-épiglottique.

4° La cinquième poche rudimentaire figure le *fundus branchialis ;* en raison de sa continuité avec la quatrième poche, on a pu la considérer comme un diverticule de cette dernière. En réalité, elle a son autonomie propre et elle fournira l'ébauche de la thyroïde latérale.

Recherches sur le développement du larynx chez l'homme (en collaboration avec M. A. Soulié). Mémoire de 104 pages, avec 5 planches renfermant 44 figures. — *Journal de l'anatomie*, n° 2, mars-avril 1907.

Ce mémoire est une monographie aussi complète que possible de l'ontogénie du larynx humain, faite d'après le matériel de la collection Tourneux. Après avoir rappelé, dans un *exposé chronologique et synthétique* très détaillé, les données acquises à la science sur l'évolution du larynx chez l'homme et dans la série des vertébrés supérieurs, nous avons consacré un *premier chapitre* à la *description des embryons et des fœtus*, dont un certain nombre ont été reconstruits par la méthode de Born. Dans un *second chapitre*, nous avons indiqué, d'après nos observations personnelles, le *mode d'évolution* de la forme extérieure du larynx et le développement des diverses parties qui entrent dans la constitution de cet organe.

La *première ébauche* du conduit laryngo-trachéal apparaît, sur les embryons de 3 et de 4 millimètres, sous la forme d'une gouttière verticale occupant la région tout à fait inférieure du champ mésobranchial. Cette gouttière (*gouttière respiratoire*) est limitée en haut et en avant par une saillie transversale résultant de la fusion des quatrièmes arcs sur la ligne médiane et figurant le premier indice de l'épiglotte, dont on retrouve encore à la fin du premier mois les traces de la duplicité primitive indiquées par deux échancrures médianes. Les deux lèvres de la gouttière respiratoire se renflent à leur partie supérieure pour constituer les *bourrelets aryténoïdiens*, terminés en haut par les *tubercules aryténoïdiens* saillant dans la cavité pharyngienne. Chaque

tubercule se relie à l'épiglotte par un repli à direction antéro-postérieure, qui est le rudiment primitif du repli ary-épiglottique. La fente verticale comprise entre les bourrelets sera la *rimule*, et l'intervalle antéro-postérieur, circonscrit par l'épiglotte, les replis ary-épiglottiques et les tubercules aryténoïdiens, deviendra l'*orifice pharyngien du larynx*. La croissance rapide des bourrelets aryténoïdiens aux stades de 8 et de 14 millimètres a pour conséquence la soudure, sur la ligne médiane, des épithéliums tapissant la rimule qui est, dès lors, occupée par une lame épithéliale pleine. En outre, les tubercules aryténoïdiens, également augmentés de volume, viennent s'appliquer contre la face postérieure de l'épiglotte, transformant ainsi l'orifice primitivement triangulaire du larynx en une fente qui prend l'aspect d'une ancre sans crochet, suivant la comparaison de Kölliker. La tige de cette ancre est figurée par une rainure qui sépare, à leur face postérieure, les bourrelets aryténoïdiens et qui représente la seule partie de la rimule non oblitérée par la soudure des épithéliums. Cette soudure persiste jusque vers la première moitié du troisième mois, époque à laquelle la cavité du larynx redevient perméable. C'est, en effet, entre les stades de 37 et 40 millimètres que l'épiglotte, jusqu'alors en forme de bourrelet transversal, se divise en une partie médiane et en deux ailettes latérales. La partie médiane deviendra cartilagineuse et sera l'*épiglotte définitive ;* les ailettes latérales resteront conjonctives et donneront naissance aux divers plis, en particulier aux *plis pharyngo-* et *glosso-épiglottiques latéraux*. Mais, en même temps que l'épiglotte se transforme, elle s'éloigne des tubercules aryténoïdiens, et l'orifice pharyngien, jusqu'alors en forme de fente, s'agrandit dans tous les sens. De plus, un sillon, oblique en bas et en dehors, isole, du sommet du bourrelet, le tubercule aryténoïdien. Celui-ci devient alors le *tubercule cunéiforme* ou *de Wirsberg*, et laisse en dedans de lui une petite saillie occupant le sommet du bourrelet aryténoïdien et qui sera le *tubercule corniculé* ou *de Santorini*. Dans son ensemble, la disposition de l'adulte est acquise ; elle s'achève par une série de transitions ménagées qui se poursuivent durant la première enfance.

La *cavité du larynx*, d'abord représentée par une fente verticale, s'oblitère en grande partie par la soudure précoce des épithéliums qui

la tapissent. Cette soudure respecte en avant un canal triangulaire, ébauche du futur vestibule du larynx, et en arrière un conduit qui maintient une communication permanente entre le pharynx et la trachée : c'est le conduit pharyngo-trachéal. Le canal vestibulaire, dans la plupart des cas, se prolonge vers la trachée par une série de lacunes dont l'ensemble forme, à partir du stade de 14 millimètres, un conduit unissant le vestibule à la trachée et que nous avons désigné sous le nom de conduit vestibulo-trachéal. La cavité du larynx se trouve donc représentée, entre les stades de 14 et de 37 millimètres, par le canal vestibulaire et les conduits pharyngo- et vestibulo-trachéal et par une lame épithéliale pleine interposée à ces diverses formations. La lame épithéliale occupe la fente interaryténoïdienne et la future glotte jusque vers le milieu du troisième mois, époque à laquelle la cavité redevient perméable et à laquelle le vestibule augmente considérablement de dimensions.

Les *ventricules* se montrent à la fin du deuxième mois, sous la forme de bourgeons épithéliaux pleins, émanés de la partie inférieure du vestibule, à laquelle ils se rattachent par un pédicule arrondi. On reconnaît bientôt, à la partie supérieure de chaque bourgeon, l'ébauche de l'appendice. Au début du troisième mois, le bourgeon ventriculaire se creuse d'une cavité qui se prolonge peu à peu dans le pédicule. La communication entre le vestibule et les ventricules s'établit entre les stades de 37 et de 40 millimètres. L'orifice de communication, d'abord régulier et circulaire, se transforme en une fente linéaire sur les fœtus compris entre 40 et 55 millimètres. Cette fente présente alors une lèvre supérieure, la bande ventriculaire, et une lèvre inférieure, la corde vocale. La glotte, comprise entre les deux cordes vocales, répondait, sur les embryons de 19 millimètres, à l'extrémité inférieure de la lame épithéliale; elle devient surtout nette vers la fin du troisième mois, lorsque les cordes vocales prennent une plus grande autonomie et que les muscles thyro-aryténoïdiens commencent à se différencier. Le ligament thyro-aryténoïdien ne se distingue guère qu'au cours du cinquième mois.

Les *cartilages* du larynx font leur première apparition sur les embryons de 19 millimètres; mais, comme les formations branchiales ont

disparu, à partir du stade de 14 millimètres, il n'est pas possible d'établir d'une façon précise, sur l'embryon humain, la dérivation des cartilages laryngiens aux dépens des pièces du squelette branchial. Le thyroïde se constitue par deux lames latérales, comme l'avait jadis indiqué Fleischmann; ces deux lames arrivent au contact sur les fœtus de 37 millimètres, chez lesquels le cartilage vocal commence à se montrer nettement. La soudure de ces diverses pièces se fait au début du troisième mois. Le cricoïde, au contraire, provient d'une ébauche unique, dans laquelle le processus de chondrification se fait régulièrement et qui acquiert sa forme définitive à la fin du troisième mois. L'évolution de l'aryténoïde se fait plus lentement que celle des cartilages précédents; sur les embryons de 19 millimètres, il n'existe qu'un petit nodule arrondi représentant le corps du cartilage. L'apophyse musculaire ne devient cartilagineuse qu'au stade de 32-40 millimètres, et la forme définitive ne se montre que vers la fin du troisième mois. Toutefois, l'apophyse vocale reste à l'état de précartilage jusque vers le neuvième mois et ne possède sa structure élastique qu'au voisinage de la naissance.

Le cartilage de l'épiglotte se développe dans le derme de la muqueuse au cours du troisième mois; il est nettement hyalin dans la deuxième moitié du cinquième mois, et n'est envahi par les fibres élastiques qu'au cours du sixième mois. Les cartilages cunéiformes restent à l'état de précartilage jusqu'au neuvième mois, et c'est seulement à cette époque que les cartilages corniculés acquièrent leur structure élastique.

Les *articulations* ne sont pourvues d'une cavité bien visible que dans le courant du quatrième mois, et l'on distingue parfaitement les ligaments conjonctifs et élastiques vers le milieu du cinquième mois. Les membranes crico-thyroïdienne et crico-trachéale deviennent nettes à peu près à la même époque; quant à la membrane thyro-hyoïdienne, elle est encore mal indiquée à la fin de la première année.

Les *muscles* intrinsèques forment quatre groupes assez bien isolés sur les embryons de 19 millimètres; ce sont l'ary-aryténoïdien, le crico-aryténoïdien postérieur, le crico-thyroïdien et le thyro-crico-aryténoïdien. L'existence d'un sphincter du larynx, qui serait la dispo-

sition primitive au point de vue phylogénique, n'apparaît plus chez l'homme, par suite probablement de l'importance et du perfectionnement de la fonction vocale qui a entraîné une différenciation musculaire précoce. La division du thyro-crico-aryténoïdien en crico-aryténoïdien latéral et en thyro-aryténoïdien s'effectue vers le début du troisième mois; toutefois, le muscle vocal reste très rudimentaire jusqu'au milieu du sixième mois, puis il prend un accroissement brusque et rapide au début du neuvième mois. Les vaisseaux et les nerfs se développent de très bonne heure, et on peut les suivre facilement, sur les embryons de la fin du deuxième mois, dans toutes leurs ramifications.

L'épithélium de la muqueuse laryngée affecte le type polyédrique embryonnaire jusque vers le milieu du troisième mois, époque à laquelle les éléments ciliés font leur apparition dans le vestibule; ils se montrent seulement, au début du quatrième mois, dans les ventricules. L'épithélium qui revêt les cordes vocales prend de bonne heure le type pavimenteux stratifié, mais les papilles dermiques ne sont reconnaissables qu'après la naissance.

Les premiers bourgeons glandulaires se montrent à la fin du troisième mois dans la région du vestibule; les conduits excréteurs et les culs-de-sac sécréteurs ont une lumière très nette vers le milieu du cinquième mois, et l'on peut alors reconnaître les éléments muqueux et séreux.

CHAPITRE V.

OUVRAGES DIDACTIQUES.

Section I. — LES FONCTIONS DIGESTIVES.

Volume de l'*Encyclopédie scientifique*, 438 pages, avec 25 figures dans le texte. Paris, 1911; O. Doin, éditeur.

La physiologie de la digestion s'est considérablement développée dans le cours de ces dernières années. Grâce aux progrès incessants de la chimie physiologique et de la physiologie expérimentale, nos connaissances sur ce point se sont élargies et précisées. Les grouper dans une vue d'ensemble d'où se dégagent les faits principaux et les données générales, tel est le but de cette monographie dans les limites de laquelle, sans traiter d'une manière complète ce chapitre de la physiologie, nous nous sommes efforcé de faire une mise au point exacte, en tenant compte des faits classiques et des données contemporaines.

L'étude des fonctions digestives embrasse tous les phénomènes de la digestion, que l'on peut envisager au point de vue chimique, mécanique et physiologique proprement dit. Cette division repose sur les transformations des matières alimentaires, sur leur traversée intestinale, et enfin sur les caractères des sucs digestifs, leur sécrétion et leur rôle.

Indissolublement liés les uns aux autres, ces phénomènes présentent toutefois une modalité variable suivant les régions du tube digestif. Il faut reconnaître, en effet, au canal alimentaire, une série de segments anatomiquement distincts, au niveau desquels les réactions

chimiques, motrices et physiologiques, quoique adaptées au même but, sont cependant variables.

D'habitude, on s'inspire de ce point de vue pour scinder l'étude des fonctions digestives en des divisions correspondantes aux segments intestinaux. On traite ainsi séparément la digestion buccale, la digestion gastrique et intestinale, envisagées chacune dans son ensemble. Il nous a paru préférable de suivre une autre méthode plus conforme à la continuité et à la finalité des actes digestifs. Elle ne tient compte que de la nature des phénomènes considérés dans leurs relations et leur succession.

Conformément à ces données générales, nous avons divisé les fonctions digestives en trois parties principales :

I. *Fonctions chimiques;*
II. *Fonctions motrices;*
III. *Fonctions d'absorption.*

I. Fonctions chimiques. — Nous avons cru devoir faire précéder l'étude des organes et sucs digestifs, qui constitue la partie la plus importante de ce chapitre, de considérations générales relatives à la composition chimique des tissus, aux aliments, aux phénomènes généraux de la digestion et aux ferments solubles. Ces connaissances sont nécessaires à la physiologie proprement dite de la digestion.

Les organes et sucs digestifs ont été particulièrement développés et pour chacun d'entr'eux, afin de faciliter la compréhension de leur rôle, nous avons suivi le même plan qui consistait à envisager la physiologie générale de l'organe, sa signification et à passer en revue ensuite ses caractères et son mode de sécrétion. Nous nous sommes surtout attaché à exposer les faits dans leur ordre logique, à exposer les découvertes récentes et à les synthétiser en terminant par un coup d'œil d'ensemble jeté sur les transformations chimiques alimentaires, au cours des digestions buccale, gastrique et intestinale.

Nous écartant des descriptions classiques jusqu'à ce jour, nous avons étudié séparément des questions que l'on trouve incorporées à d'autres chapitres dans les traités. Nous voulons parler des fèces,

des microbes du tube digestif, des poisons intestinaux, du problème de l'auto-digestion des parois du tube digestif et de l'importance fonctionnelle des divers organes de la digestion. Il nous a paru que l'intérêt considérable qui s'attache à chacune de ces questions nécessitait leur exposé dans un cadre distinct.

II. Fonctions motrices. — Cette deuxième partie comprend l'ensemble des phénomènes que nous avons envisagés dans l'ordre suivant : 1° mouvements d'introduction ; 2° mouvements de brassage et de traversée gastrique ; 3° mouvements de brassage et de traversée intestinale ; 4° mouvements du gros intestin.

Dans cette division d'ensemble, chaque modalité de mouvement trouve naturellement sa place et est traitée selon son importance.

La physiologie des phénomènes moteurs de la digestion a depuis quelques années enregistré d'importants progrès dus surtout aux nouvelles méthodes d'exploration radioscopiques et radiographiques. Nous en avons tenu largement compte à propos des mouvements de l'estomac et de l'intestin.

III. Fonctions d'absorption. — La dernière partie de ce travail débute par l'exposé du mécanisme de l'absorption en général vis-à-vis des lois physiques.

Les conditions particulières de l'absorption organique paraissent toutefois justifier une théorie vitale de l'absorption. Nous exposons les faits sur lesquels elle s'appuie, et en même temps les raisons principales de la théorie purement physique.

Après une étude réservée aux caractères anatomiques de la muqueuse digestive, si admirablement adaptée vis-à-vis de la fonction d'absorption, nous envisageons, en détail et séparément, l'absorption de l'eau et des sels, des hydrates de carbone, des matières albuminoïdes et des graisses.

Section II. — FAIM.

Article du **Dictionnaire de physiologie** de M. Ch. Richet, pp. 1-29, t. VI.

Sommaire. — I. *Caractères de la faim.* — II. *Du sentiment de la faim.* — *Explication que l'on peut en fournir. Ses causes.* — III. *Voies de transmission de la faim.* — IV. *Rôle des centres nerveux.* — V. *Pathologie du sentiment de la faim.*

La faim est une sensation spéciale, commune à tous les animaux, et qui traduit chez eux le besoin de manger.

Caractères de la faim. — Nous envisageons dans ce premier chapitre les diverses modalités de cette sensation, suivant qu'on l'analyse au cours de *la vie normale*, de *l'inanition forcée* et de *l'inanition volontaire*.

Outre qu'il est bien difficile de lui assigner, à l'état normal, des caractères absolument constants, ses manifestations deviennent beaucoup plus éclatantes dans l'inanition forcée. Un de ses traits dominants consiste dans son retentissement sur les phénomènes psychiques. Il se manifeste un délire particulier : le délire famélique. Au contraire, dans l'abstinence volontaire, le sentiment de la faim est très atténué et facilement supportable.

Du sentiment de la faim. Explication que l'on peut en fournir. Ses causes. — Nous exposons ici les trois grandes théories qui cherchent à expliquer la nature de cette sensation.

La première assigne à la faim une *origine stomacale;* la deuxième lui reconnaît une *cause centrale;* la troisième, enfin, la rattache à *un réflexe nutritif* dont le point de départ réside dans toutes les cellules de l'organisme.

En les examinant successivement, nous admettons, sans nous prononcer d'une façon absolue, que les centres nerveux sont à la fois *directement* excités par les variations de la composition physico-chimique du milieu sanguin, *indirectement* par une excitation nerveuse

dont le point de départ résiderait dans toutes les cellules de l'organisme.

Voies de transmission de la faim. — On a été amené à considérer tour à tour le sympathique et les vagues comme les conducteurs habituels de la sensation de faim, si l'on songe que ces deux nerfs se partagent l'innervation motrice et sensitive du canal intestinal.

En l'état actuel de la science, il est impossible de préciser les voies de transmission.

Rôle des centres nerveux. — Les résultats expérimentaux ou cliniques que la science possède sont assez mal déterminés. Nous montrons que pour certains auteurs il existe un centre de la faim. Mais la localisation reste indéterminée.

Pathologie du sentiment de la faim. — Les manifestations de la faim sont éminemment variables. Tantôt elle se présente avec violence, tantôt elle s'atténue au point de disparaître. Ces deux cas extrêmes constituent des modifications pathologiques que nous étudions. Du côté de l'exagération de la sensation, nous analysons les caractères de *la boulimie*, de *la polyphagie*, de *la panorexie;* du côté de son extrême atténuation, nous décrivons *l'anorexie*, en insistant surtout sur *l'anorexie hystérique.* Nous terminons ce chapitre par une étude rapide des *illusions de la faim* dont nous donnons une interprétation générale. Ces illusions reconnaissent pour cause, en effet, une substitution de sensation. Il se produit, sous l'influence des divers facteurs d'illusions, un véritable phénomène d'interférence, ou mieux d'inhibition de la sensation générale.

Section III. — INANITION.

Article du **Dictionnaire de physiologie** de M. Ch. Richet, pp. 58-131, t. IX.

Sommaire. — **Introduction.** — I. *Inanition expérimentale.* — **Inanition chez les animaux à sang chaud.** — II. *Des phénomènes généraux de la nutrition.* — III. *Températare dans l'inanition.* — IV. *Modifications de la composition chimique de l'organisme.* — V. *Processus atrophique.* — VI. *Altérations du milieu sanguin.* — VII. *Modifications du liquide urinaire.* —

VIII. *Influence du jeûne sur l'appareil digestif.* — IX. *L'inanition partielle.* — **Inanition chez les animaux à sang froid.**

Les manifestations vitales ont pour cause essentielle l'apport incessant de matière au sein des êtres organisés. Tel est le principe inéluctable qui répond à la double nécessité pour tout organisme de renouveler sa propre substance et de produire de l'énergie. Les aliments satisfont à ce double besoin, et ainsi l'être vivant emprunte au milieu extérieur les éléments indispensables à sa vitalité. Non pas qu'il ne possède dans sa composition chimique les matériaux propres à sa réparation, non pas qu'il ne puisse à leurs dépens accomplir les diverses réactions libératrices d'énergie. Mais il ne s'adresse à ses propres ressources et ne les utilise que lorsque des conditions nouvelles, anormales, l'y obligent, lorsque, par exemple, l'apport des matières alimentaires fait défaut. Il met aussitôt à profit ses réserves nutritives qu'il puise dans ses propres tissus. Tout un système de défense s'organise contre la privation de nourriture qui règle économiquement la consomption organique, et la mort ne survient que tard, au moment où les dernières ressources ont été complètement épuisées. Mais pendant toute cette période, l'organisme a vécu de lui-même, sans apport extérieur. La suppression de l'alimentation crée donc une circonstance nouvelle et constitue le point de départ d'un processus qui, après une déchéance progressive, détermine la mort.

Ces quelques considérations précisent la signification du mot *inanition*. L'inanition consiste, en réalité, dans l'absence complète d'alimentation et comprend l'ensemble des phénomènes physiologiques dont les animaux privés de nourriture sont le siège.

Nous divisons l'étude de l'inanition en deux parties distinctes, en tenant compte des espèces animales dont l'influence imprime au jeûne des caractères très particuliers.

I. — Inanition chez les animaux a sang chaud.

1° *De la perte de poids.* — Une des conséquences les plus constantes de l'inanition consiste dans la diminution graduelle du poids du corps. En partant de l'étude si remarquable qu'en a faite Chossat

en 1844, nous distinguons la *perte diurne* et la *perte intégrale*, en insistant surtout sur cette dernière, plus intéressante en raison des déductions d'ordre général qui en dérivent. A cette étude, en effet, se rattachent les relations qui existent entre la perte intégrale absolue et le poids initial de l'animal en expérience. D'autre part, le poids du corps ne pouvant diminuer d'une façon indéfinie, il est très important de fixer les limites extrêmes de sa déperdition.

Mais divers facteurs que nous passons en revue possèdent une influence sur la valeur de la perte de poids. Parmi eux, les plus importants à signaler sont la taille, l'âge, l'obésité, la croissance, l'ingestion d'eau, la lumière, les sels minéraux. A l'état pathologique, certains états névropathiques, tels que l'hystérie, peuvent avoir une action très intense.

2° *Des phénomènes généraux de la nutrition.* — Les phénomènes de nutrition, durant le jeûne, constituent sans contredit la question la plus importante à étudier, et comme pour l'animal normal, nous l'envisageons à un double point de vue, en déterminant d'abord la dépense d'énergie et ensuite la destruction organique.

La dépense totale d'énergie est sensiblement la même chez l'animal à jeun. C'est ce qui explique la perte progressive de poids. Nous étudions alors l'utilisation des albumines des graisses et des hydrates de carbone vis-à-vis de cette dépense totale d'énergie.

La courbe de l'élimination azotée est éminemment instructive, car elle fournit le témoignage d'une adaptation organique concourant à une dépense minima pendant la majeure partie de l'inanition. Au début, l'élimination d'azote est encore sous l'influence de l'alimentation des jours précédents. Puis, après la période d'utilisation minima, il y a à la fin du jeûne, au moment de l'épuisement des réserves de graisse, une augmentation sensible de l'élimination azotée. C'est le signe d'une déchéance rapide et d'une mort prochaine.

La dépense des graisses est liée à la grandeur des besoins caloriques, et partant, la quantité de graisse détruite par vingt-quatre heures est essentiellement variable. A un point de vue général, la graisse représente une réserve que l'organisme utilise immédiatement, avant de s'adresser à l'albumine.

La présence du glycogène dans les tissus, même après vingt-cinq jours de jeûne, la quantité de sucre que renferme le sang des inanitiés proportionnelle à la consommation organique démontrent la constance et la continuité de la fonction glycogénique. Le sucre ne disparaît que dans la période ultime du jeûne. Sa présence, dans la majeure partie de l'inanition, ne peut se comprendre sans une reconstitution incessante, parallèle à sa destruction. Nous envisageons alors les diverses interprétations à ce sujet.

En ce qui concerne *la respiration*, tous les auteurs sont unanimes à reconnaître la diminution du chimisme dont la courbe est parallèle à celle de l'excrétion d'urée, sulfates, etc.

La température présente certaines variations. Si la constance thermique n'est guère troublée d'une façon générale, cependant le niveau baisse, sans que cet abaissement soit uniforme. La diminution de la température ne suit pas une courbe absolument régulière. Pendant les premiers jours d'inanition, la chute est relativement importante. Elle est bien moins accusée pendant la durée moyenne du jeûne pour s'abaisser fortement aux derniers moments.

L'inanition s'accompagne en outre d'une véritable destruction organique, d'un *processus atrophique* intéressant tous les éléments anatomiques, même ceux des tissus qui se caractérisent par une perte de poids minime comme les tissus nerveux et osseux.

Nous suivons ce processus atrophique dans le corps cellulaire en général, dans le système osseux, dans les testicules et les ovaires, dans les capsules surrénales et les glandes thyroïdes, dans le système nerveux.

Le sang ne présente pas seulement à considérer des modifications morphologiques de ses éléments figurés, mais il y a lieu de tenir compte des altérations dans sa composition physique et chimique.

En ce qui concerne les modifications morphologiques, les travaux de J. Müller, Lefèvre, Malassez, Hayem et Cadet mettent en lumière une augmentation progressive du nombre des hématies jusqu'à la mort et une diminution des hématoblastes. Les globules blancs ne sont guère influencés.

Proportionnellement aux autres éléments sanguins, la matière colorante subit une destruction beaucoup plus faible.

La densité du sang augmente sous l'influence de l'inanition et cette augmentation est indépendante de l'espèce animale.

L'urine subit également un ensemble de modifications qui intéressent les propriétés physiques et chimiques. L'acidité augmente, le taux d'excrétion de l'azote est abaissé. Il y a accroissement des matières extractives et de l'acétonurie.

Vis-à-vis des matières minérales, nous signalons la diminution des chlorures, l'augmentation de l'excrétion phosphatique, de l'élimination de potasse.

Les organes digestifs présentent des modifications de même sens, mais d'inégale intensité. Toutefois, la plupart des sécrétions sont très diminuées pendant le jeûne.

Nous envisageons ensuite l'inanition partielle *azotée*, *aqueuse* et *minérale*.

Le jeûne azoté n'entraîne nullement la suppression de la dépense d'albumine. Aussi l'animal finit par mourir par suite de la désassimilation azotée. L'inanition minérale démontre ce fait important qu'elle détermine plus rapidement la mort que l'inanition totale. Nous insistons sur cette donnée, classique depuis les admirables travaux de Chossat, et passons en revue les interprétations qui en ont été données en particulier par Bunge, basées sur le défaut des sels alcalins pendant l'inanition minérale.

II. — Inanition chez les animaux a sang froid.

Elle se manifeste chez eux d'une façon tout à fait différente de celle des animaux à sang chaud. La cause en est dans la très faible intensité des réactions chimiques des poïkilothermes.

De fait, les observations nombreuses que nous rapportons démontrent la très grande résistance de ces animaux à l'inanition. Nous exposons également les belles recherches de Manca qui est arrivé à plusieurs conclusions importantes :

1° La durée de la vie est proportionnelle au poids initial ;

2° La mort survient lorsque la perte intégrale atteint 30 p. 100;

3° Les animaux jeunes résistent moins bien que les âgés;

4° L'eau possède sur le cours de l'inanition une influence favorable, etc.

D'une façon générale, ces résultats concordent avec ceux que nous avons exposés à propos de l'inanition des animaux à sang chaud. Les troubles produits sont les mêmes dans ces deux cas. Ils diffèrent simplement par leur intensité.

CHAPITRE VI.

VARIA. — ÉTUDES CRITIQUES.

SECTION I. — VARIA.

I.

Historique général du rôle antitoxique des organes. — *Presse médicale*, 1896, pp. 309-310.

Nous avons simplement cherché à établir, dans ce court article, la succession des faits qui, depuis Heger, Schiff, Roger, etc., jusqu'à l'heure actuelle, ont permis d'admettre que l'organisme était doué d'un système général de défense, renforcé, il est vrai, dans certains organes, mais constitué néanmoins par l'ensemble des divers éléments cellulaires.

II.

Note sur un cas rare de catalepsie (en collaboration avec M. BAUBY). — *Soc. de biologie*, 1897, pp. 47 et 48.

La catalepsie se caractérise par une modification de l'élasticité musculaire qui prouve une altération de l'innervation motrice du muscle. Ainsi, dit M. le professeur Ch. Richet[1] : « L'appareil digestif avec ses muscles lisses n'est pas atteint, la déglutition même continue à se faire. Tout se passe comme si les muscles atteints étaient les muscles soumis à l'influence de la volonté. »

1. *Dictionnaire de physiologie*, t. II, p. 499.

Cette théorie concorde avec bon nombre de faits, tout en permettant de considérer la catalepsie comme un symptôme non seulement spécial à l'hystérie, mais aussi à toutes les affections mentales dans lesquelles la volonté est atteinte.

L'observation que nous relevons dans cette note prouve les relations qui unissent la catalepsie à certains cas de choc traumatique chez des dégénérés. Il s'agissait, en effet, d'une attaque de catalepsie survenue chez un alcoolique à la suite d'un coup de revolver qu'il s'était tiré au niveau de la région thyroïdienne.

Nous nous bornons à discuter cette observation au point de vue du retentissement de l'alcoolisme sur l'état psychique. Nous la donnons surtout à l'appui de la théorie précitée, et nous rappelons que cette catalepsie alcoolique est en tous points comparable à la catalepsie observée chez les névropathes, que l'une et l'autre résultent d'une même cause psychique.

III.

Tension superficielle des liquides de l'organisme (en collaboration avec M. Cluzet). — *Soc. de biologie*, 7 février 1902.

Nos déterminations ont été faites sur les liquides du chien. On les recueillait sur des animaux à bulbe sectionné et maintenus vivants par la respiration artificielle. Pour les sucs digestifs, comme le suc pancréatique, la salive sous-maxillaire et parotidienne, on établissait des fistules et on recueillait les liquides après excitation glandulaire. Le suc gastrique provenait d'un chien porteur d'une fistule stomacale; on le recueillait toujours après le lavage de l'estomac et sur l'animal à jeun depuis vingt-quatre heures.

La conclusion générale qui se dégage de nos expériences est la suivante : d'une manière générale, les liquides de l'organisme présentent une tension superficielle voisine mais inférieure à celle de l'eau. Ainsi, la salive sous-maxillaire, la salive par excitation de la corde, le suc pancréatique, la sérosité péricardique, le liquide céphalo-rachidien, le suc gastrique, le sérum sanguin, l'urine donnent un nombre de gouttes par centimètre cube variant de vingt-deux à vingt-huit, et une

tension superficielle variant de 5 milligr. 7 à 7 milligr. par millimètre, soit 56 à 68 dynes par centimètre.

Cependant l'humeur aqueuse a une tension sensiblement supérieure; la bile, la salive parotidienne et le lait ont une tension très faible. Ces résultats étaient déjà connus pour la bile et le lait. Pour la salive parotidienne, le chiffre moyen de nos déterminations a été de 4 milligrammes par millimètre.

Ce dernier résultat nous a paru quelque peu surprenant, étant donné la ressemblance de la salive parotidienne avec les liquides à tension superficielle faible, comme la bile. Pour ce dernier liquide, la présence des sels biliaires et des matières grasses nous explique l'abaissement de la tension. Pour la salive parotidienne, la cause nous échappe en dehors de la présence de certains acides gras que l'on a parfois constatée dans ce liquide.

IV.

Recherches sur l'absorption au niveau de l'oreille moyenne. — *Bulletin et Mémoires de la Société française d'otologie, de laryngologie et de rhinologie*, pp. 511-516, et *Revue hebd. de laryngologie, d'otologie et de rhinologie*, 1906.

Anatomiquement, l'oreille possède un appareil d'absorption relativement perfectionné. De fait, cette propriété se manifeste surtout à l'état pathologique. Certains exsudats inflammatoires sont complètement résorbés par la muqueuse de la caisse. D'autre part, les signes d'intoxication, liés à l'application de certaines substances médicamenteuses, paraissent témoigner d'un pouvoir extrêmement absorbant. A propos des zones dangereuses de la tête pour la cocaïnisation, Lernoyez signale « la susceptibilité extrême de l'oreille ».

Nous avons étudié sur le chien l'absorption cocaïnique à ce niveau en prenant comme point de repère, pour la mesure de la toxicité, la courbe de la pression sanguine. Nos expériences démontrent que sur cet animal, à la dose de 1 centigramme par kilogramme, la cocaïne provoque des signes d'intoxication six minutes après l'injection dans l'oreille. L'absorption n'est pas plus rapide que par la voie péritonéale.

Elles permettent de prévoir que la cause primordiale des phénomènes d'intoxication observés parfois chez l'homme doit être rattaché à la vaso-constriction générale.

Section II. — REVUES GÉNÉRALES. — THÈSES.

L'asphyxie. — *Arch. méd. de Toulouse*, 1899, p. 553; 1900, pp. 189, 192, 379, 382, 567, 569.

Exposé général des causes, des symptômes, de la durée et du traitement de l'asphyxie.

Poisons physiologiques du cœur. — *Archiv. méd. de Toulouse*, 1901, pp. 179-182.

De Cyon appelle ainsi certains produits de sécrétion interne exerçant une action sur l'appareil cardiaque et l'appareil vaso-moteur. Ils seraient chargés — à l'état normal — de contribuer, par leurs actions antagonistes, à régler l'excitabilité du cœur et des vaisseaux en vue de l'harmonie de la circulation sanguine.

Cette conception repose sur des expériences mettant en lumière l'influence sur la circulation, des produits de sécrétion interne. Elle est intéressante au point de vue pathologique et physiologique. Nous nous attachons à le démontrer par l'exposé des preuves expérimentales concernant l'action des produits sécrétés par les glandes thyroïdes, l'hypophyse et les capsules surrénales.

Du sentiment de la faim. Ses causes. — *Archiv. méd. de Toulouse*, 1902, pp. 375-378; 1903, pp. 206-209.

Résumé des notions exposées sur ce même sujet dans notre article « Faim » du *Dictionnaire de Physiologie.*

A propos de la navigation aérienne. Pression barométrique. Adaptation des êtres vivants aux hautes altitudes. — *Archiv. méd. de Toulouse*, 1902, pp. 40-44, 229-234.

Nous étudions l'action de la pression barométrique sur quelques phénomènes vitaux et nous associons les connaissances que nous possédons aux recherches faites par les physiologistes au cours d'ascensions en ballon.

Les travaux de Pawlow sur le suc intestinal. Entérokinase. Sécrétine. — *Archiv. méd. de Toulouse*, 1902, pp. 398-400.

L'adrénaline. — *Archiv. méd. de Toulouse*, 1903, pp. 16-20.

La méthode des mélanges titrés dans l'anesthésie. Les appareils à chloroformisation. -- *Archiv. méd. de Toulouse*, 1905, pp. 460-467.

L'administration des anesthésiques, du chloroforme en particulier, tend de plus en plus à s'écarter de la méthode empirique pour faire place à la méthode des mélanges titrés. Celle-ci est véritablement physiologique depuis les recherches de P. Bert. Nous en énonçons le principe et la signification générale en même temps que nous en décrivons la plupart des appareils imaginés pour l'administration des vapeurs anesthésiques.

THÈSES PUBLIÉES SOUS MA DIRECTION.

Rancoule. — **L'insuffisance respiratoire chez les adénoïdiens.** Th. Doct. Méd., Toulouse, 1905.

Fonbeur-Bueli. — **L'épilepsie et les névroses réflexes dans leurs rapports avec la muqueuse du rhino-pharynx.** Th. Doct. Méd., Toulouse, 1911.

TABLE DES MATIÈRES.

Chapitre III. — PHARMACODYNAMIE.

Chapitre IV. — HISTO-PHYSIOLOGIE ET EMBRYOLOGIE.

Chapitre V. — **OUVRAGES DIDACTIQUES.**

Chapitre VI. — **VARIA. — ÉTUDES CRITIQUES.**

Toulouse, Imp. Douladoure-Privat, rue St-Rome, 39. — 82